DER PRIMÄRE VESICO-URETERALE REFLUX

---

von

Erwin Widmann

aus Ravensburg

1967

1967 № 44

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535725_0047

Aus der urologischen Abteilung der
chirurgischen Universitätsklinik der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

D E R P R I M Ä R E V E S I C O - U R E T E R A L E R E F L U X

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der
FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT
zu
ERLANGEN-NÜRNBERG

vorgelegt von
Erwin Widmann
Ravensburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof.Dr.med.K.G. Ober

Referent: Prof. Dr. med. A. Sigel

Tag der mündlichen Prüfung: 18.2.1967

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Embryologie	2
Histologie und Anatomie	4
Innervation von Ureter u. Harnblase	12
Motorik von Ureter u. Harnblase	13
Physiologie der uretero-vesicalen Verbindung	15
Anatomische Veränderungen an der uretero-vesicalen Verbindung	21
Definition	27
Pathophysiologie	27
Klinik	29
Symptomatologie	37
Untersuchungsmethoden	39
Komplikationen	48
Therapie	52
Zusammenfassung	54
Literaturverzeichnis	57
Lebenslauf	

Einleitung

Der vesico-ureterale Reflux, der Rückfluss von Blasenurin in Harnleiter und Nierenbecken ist seit dem letzten Jahrhundert bekannt. SEMBLINOW (98) beobachtete dies als erster 1883 an Hunden. Klinisch wurde er erstmalig von POZZI (87) erwähnt, der zufällig beobachtete, wie nach Nephrektomie durch das distale Ureterende Urin zurückfloss. Nach diesen Beobachtungen begann man auch bald, sich mit dem Problem zu befassen. So hielt SAMPSON (92) 1903 den Reflux für den wichtigsten ätiologischen Faktor der aufsteigenden Nierenaffektionen beim Kinde und betonte, daß man bei gesunden Kindern dank des ausreichend schrägen Verlaufs des intravesicalen Ureters bei dilatierter Harnblase keinen Rückfluss beobachte. 1912 demonstrierte HAGNER (36) bei 4 Menschen Reflux nach Ureterkatheterisierung. In den folgenden Jahren erschienen mehrere große experimentelle Arbeiten, deren bedeutendsten die von GRAVES und DAVIDOFF (28,29,30) und GRUBER (33,35) sind. Als Versuchstiere nahmen sie Hunde, Katzen und Kaninchen die einen kurzen intravesicalen Ureter haben. Reflux beobachteten sie dabei sowohl bei kontrahierter Blase wie auch bei verletztem Orificium. AUER und SEAGER (7) erzeugten Reflux, indem sie eine Salzwasserlösung in die Blasenwand injizierten und so ein Ödem schufen. Mit Experimenten an Kadavern konnten EISENDRAHT und Mitarb. (20) zeigen, daß selbst bei maximal dilatierter Harnblase kein Reflux provoziert werden kann. Radiologisch wurde der Reflux erstmalig von FABRICIUS-MOLLER (23) 1929 und RIIS (91) aufgezeichnet. TALBOT und BUNTS (106) berichteten 1949 über 337 Paraplegiker von denen 16 einen Hydroureter und eine Hydronephrose hatten. Die cystographische Untersuchung 15 dieser Patienten ergab in 10 Fällen Reflux.

So ist der Reflux schon seit Jahrzehnten bekannt und wurde

experimentell auch teilweise erforscht. Aber erst durch die Bemühungen der letzten Jahre und verbesserte diagnostische Möglichkeiten fanden diese Erkenntnisse Anwendung in der klinischen Medizin. Daß pathologische anatomische Veränderungen an der Einmündungsstelle des Ureters in die Harnblase als ätiologische Momente in Betracht kommen geht schon aus diesen frühen Arbeiten hervor. (SAMPSON 92, GRUBER 33,35, PRATHER 88.) Über die Entstehung und Auswirkung dieser anatomischen Veränderungen sind die Meinungen aber noch weitgehend different. (TANAGHO und Mitarb. 107, STEPHENS und Mitarb. 103, AMBROSE und Mitarb. 3, TANAGHO-HUTCH 108). Die Analyse der Problematik muß bei der embryologischen Betrachtung beginnen.

Embryologie von Ureter, Blasentrigonum und Harnblase

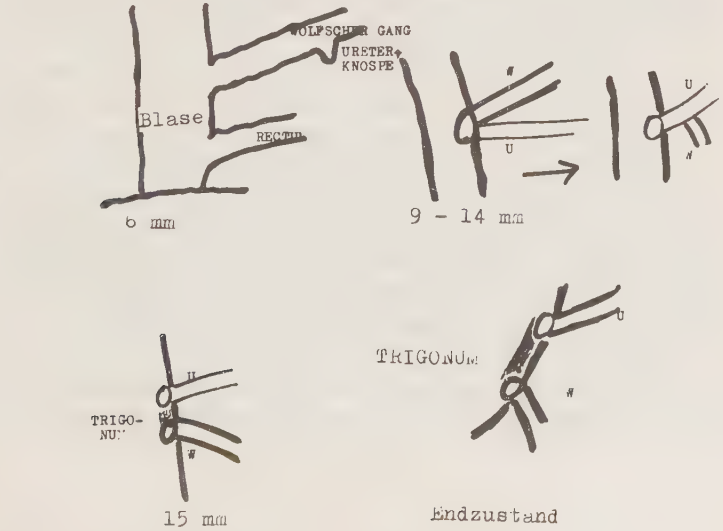
Ist der menschliche Embryo 4,5 - 5 mm lang, und das caudale Ende des Wolfschen Gangs mündet in die Kloake ein, so erscheint an deren dorsalen Seite eine kleine tubenartige Ausstülpung, die Ureterknospe. Zunächst wächst sie dorsalwärts zur Wirbelsäule hin und differenziert sich in 2 Teile, einen schmalen Stengel der sich später verlängert und zum Ureter wird, und einem etwas erweiterten Endstück, dem Vorgänger des Nierenbeckens und des Sammelsystems. Bei einer Embryolänge von 9 - 13 mm ist die Ureterknospe mit ihrem erweiterten Endstück in das metanephrogene Gewebe vorgewachsen. Bei einer Embryolänge von 5,3 mm wird die Kloake durch das urorectale Septum aufgeteilt, sodaß ventral der für Harn- und Geschlechtsprodukte gemeinsame sinus urogenitalis und dorsal das rectum entsteht. Zunächst mündet der Wolfsche Gang in die laterale dorsale Wand des sinus urogenitalis ein und zwar in das vesico-uretrale Segment. Der caudale Teil des Ureters der ursprünglich an der dor-

salen Wand des Wolfschen Ganges mündet, löst sich von ihm los, und mündet direkt in den sinus urogenitalis ein, dorsolateral zur Einmündung des Wolfschen Ganges. Da aber die lateralen Wände des sinus urogenitalis schneller wachsen als die dorsomediane Wand, so wandert die Öffnung der Ureterknospe die später zum Orificium wird nach außen und oben, während der Wolfsche Gang seine ursprüngliche caudale Position beibehält.

Das Blasentrigonum ist ein dreieckförmiges Gewebeareal, das sich zwischen beiden ureteralen Orificien, und den Orificien und dem Müllerschen Hügel ausbreitet. Da es vom Wolfschen Gang abstammt ist es mesenchymaler Herkunft, und wird in seiner Ausdehnung durch die dorsolaterale Wanderung der Orificien bestimmt.

Die Harnblase entsteht durch die Erweiterung des sinus urogenitalis und ist damit ektodermaler Herkunft, wohingegen der Wolfsche Gang und damit das Blasentrigonum und der Ureter mesodermaler Herkunft sind (LOWSLEY u. KIRWIN 64).

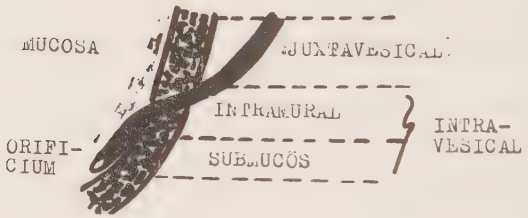
TRIGONUMENTWICKLUNG
BEI FETEN VERSCHIEDENER GRÖSSE



Histologie und Anatomie von Ureter, Harnblase und Blasentrigonum bei besonderer Berücksichtigung der ureterovesicalen Verbindung.

U r e t e r

Der untere Abschnitt des Ureters wird aufgeteilt in ein juxtavesicales Segment, das sind wenige cm Ureter unmittelbar vor dem Blaseneintritt, in ein intramurales Segment, jener Teil des Ureters der die Blasenwand durchbricht, und in ein submucöses Segment. Die beiden letzteren bilden zusammen den intravesicalen Ureterabschnitt.



Der Muskelmantel des juxtavesicalen Segmentes ist aufgegliedert in rings, schräg, und überwiegend längs verlaufende Muskelfasern (TANAGHO,PUGH 107). MURNAGHAN (79) schließt sich diesen Beobachtungen weitgehend an, betont aber weniger die Existenz der schräg verlaufenden Fasern was SATANI (95) völlig verneint. Nach SCHNEIDER (96) besteht der Muskelmantel des Ureters aus spiralförmig angeordneten Muskelbündeln, die in der Außenschicht mehr longitudinal, in der Mittelschicht mehr zirkulär und in der Innenschicht wieder longitudinal verlaufen. "Dabei erhalte man auf Quer- oder Längsschnitten den Eindruck, eine sehr dünne Außenschicht aus Längsmuskulatur, eine deutlich dickere Mittelschicht zirkulär angeordnet und eine dicke Innenschicht wieder längs angeordnet vor sich zu haben".

Das intramurale Segment ist von der Blasenmuskulatur umgeben und beim Erwachsenen etwa 0,9 cm lang, während das

submucöse Segment etwa 0,7 cm lang ist und nur von Blasenmucosa bedeckt ist. In beiden Segmenten findet sich nur Längsmuskulatur (TANAGHO,PUGH 107, STEPHENS,LENAGHAN 103). Vor dem Orificium teilen sich die Fasern des Ureterdachs auf, um nach vorübergehender Flankierung der medialen und lateralen Orificiumränder in die Fasern des Ureterbodens einzustrahlen (TANAGHO,PUGH 107). WOODBURNE (122) spricht von Kreuzungen zarter Muskelbündel über dem terminalen Ureter. Die am Ureterboden verschmolzenen Längsfasern ziehen als oberflächliche Trigonumslage basalwärts und enden nicht etwa am Orificium (TANAGHO u. Mitarb. 107).

H a r n b l a s e

An der Harnblase können 3 Gewebearten differenziert werden: die tunica serosa die einen Teil der Blasenoberfläche bedeckt, die tunica muscularis und die tunica mucosa. Die tunica muscularis, die in diesem Zusammenhang von Interresse ist, besteht aus glatter Muskulatur. Eine innere und äußere Schicht von Längsfasern begrenzen eine mittlere Schicht zirkulär angeordneter Muskelfasern, wobei die einzelnen Schichten bis zu einem gewissen Grad miteinander verflochten sind (RAUBER-KOPSCH 89). WOODBURNE (121,122) spricht von einem unregelmäßigen Netzwerk das aus groben, in lockeres Bindegewebe eingebettete Fasern zusammengesetzt ist. "Die Annahme eines unregelmäßigen Netzwerkes sei für die Blase allgemein gültig". Er wie auch Hutch studierten eingehend die Blasenanatomie am hiatus uretericus, d.h. an der Eintrittsstelle des Ureters in die Harnblase. Nach HUTCH u. Mitarb. (46) ist die Harnblase von einer mächtigen äußeren Muskellage eingehüllt, wobei die Fasern weitgehend längs verlaufen. Sie entspringen am Blasenhals und verlaufen fächerförmig nach oben. Am Blasenscheitel und den lateralen Ecken kreuzen sich die Fasern der vorderen und rückwärtigen Seite des Blasenhalses. Besonders an der rückwärtigen

Blasenoberfläche scheinen diese Längsfasern bündelförmig geordnet und voneinander abtrennbar zu sein. Eine besondere Bedeutung misst HUTCH mit Mitarb. dem äußeren, lateralen, dorsalen Längsmuskel bei, dem sog. "sling muscle", bilde er doch den Hauptteil der Ureteröffnung und der den intravesicalen Ureter unterstützenden Strukturen. Lateral vom sling muscle tritt der Ureter in die Blase ein.

Nach Entfernung der äußeren Längslage der Blasenmuskulatur ist etwa 1/3 des intravesicalen Ureters freigelegt. Die verbleibenden 2/3 sind noch bedeckt und werden von einem dünnen aber derben Streifen der Blasenmuskulatur getragen. Mikroskopische Studien deuten dieses Gewebe als stark bindegewebshaltig und HUTCH u. Mitarb. sprechen von einer "sling fascia". "Sie entspringe am Blasenhals, versorge das Blasentrigonum und etwa 10 mm des intravesicalen Ureters. Die obere Begrenzung sei frei und liege im intramuralen Segment. Sling muscle und sling fascia haben keine anatomische Beziehung zum Ureter und bewegen sich unabhängig voneinander". WOODBURNE (122) verneint die Dominanz bindegewebiger Elemente im Bereich der sling fascia. Die Muskellage sei hier in gleicher Menge vorhanden wie in der oberflächlichen Lage. Bei seinen Untersuchungen war er eher überrascht über die Zartheit und Spährlichkeit des Bindegewebes.

W a l d e y e r S c h e i d e

In seinem juxtavesicalen und intravesicalen Verlauf ist der Ureter von einer Scheide umgeben, die nach ihrem ersten Beschreiber "Waldeyer sheat" benannt wird (WALDEYER 113). Es ist in CUNNINGHAMS' (19) text-book of anatomy diese Scheide wie folgt definiert: "Kurz bevor der Ureter die Blase erreicht, sind seiner äußeren Muskelschicht Längsmuskelfasern beigeordnet. Diese bilden die sogenannte Ureterscheide. Sie besteht aus langen Muskel-

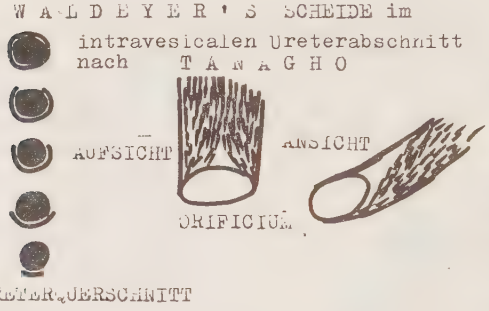
fibrillen die in kollagenes Bindegewebe eingebettet sind. Sie liegen der adventitia ureteris eng an, leiten sich vermutlich von ihr ab und entspringen etwa 1 cm oberhalb des hiatus uretericus. Basalwärts verschmelzen diese Fasern mit der Blasenmuskulatur". Und UHLENHUTH, HUNTER und LOECHEL (112) ergänzen: "Die Scheide ist eine direkte Fortsetzung der Blasenringmuskulatur. Von der Blase aus ziehen die Muskelbündel nach lateral, um am Dach der Ureteröffnung die Blase zu verlassen. Nach einem 6 - 8 mm langen Verlauf verschmelzen die Fasern mit der adventitia". HUTCH u. Mitarb. (46) betonen die 3 Hauptbestandteile der Waldeyer Scheide: deren Ursprung in der Ringmuskelschicht der Blase, die Insertion an der adventitia des unteren Ureter-segments und den 6 - 8 mm langen Verlauf zwischen Ursprung und Insertion. An der Insertionsstelle der Scheide sollen gelegentlich Variationen vorkommen.

WALDEYER'S SCHEIDE
NACH HUTCH

Eine Bereicherung der bisherigen Vorstellungen brachten die Untersuchungen von TANAGHO u. PUGH (107). Sie betonen, daß im juxtavesicalen Segment in einer Ausdehnung von 1,5 - 3 cm die Scheide den Ureter scheidenförmig umgibt. Histologisch

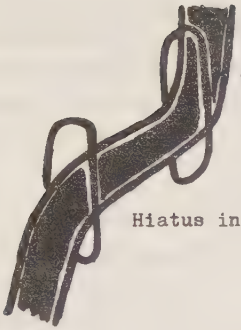
WALDEYER'S SCHEIDE
nach TANAGHO

findet sich Bindegewebe und Muskulatur. Cranialwärts verringern sich die Muskelfasern, bis schließlich reine Bindegewebsfasern sich mit der adventitia ureteris eng verbinden. Im intravesicalen Segment folgt die Scheide dem Ureter, und bildet hier eine bindegewebsmuskuläre Umhüllung. Am Übergang vom intramuralen zum submucösen Segment teilen sich die am Ureterdach verlaufenden Fasern in selber Weise wie die Längsfasern des Ureters, und ziehen seitlich am Ureter vorbei zu den Fasern des Ureterbodens. Die verschmolzenen Fasern ziehen dann nach medial und caudal, bilden die mittlere Trigonumslage, und inserieren am Blasenhals. So liegt die untere Begrenzung der Scheide im Bereich des Blasenhalses und nicht in der Ringmuskelschicht der Blase. Allerdings beobachteten TANAGHO und PUGH wie die Scheide im intramuralen Segment einige Fasern der Blasenringsmuskulatur aufnimmt.



U r e t e r k a n a l

Am hiatus uretericus durchdringt der Ureter die Blasenwand und verläuft dann submucosal nach medial und caudal zum Blasentrigonum. HUTCH u. Mitarb. (46) unterscheiden 2 wesentliche Durchtrittsstellen: den hiatus in der äußeren Blasenlängsmuskulatur, und den hiatus in der Ringsmuskelschicht. Da der hiatus in der Längsmuskelschicht höher und mehr lateral liegt als der hiatus in der Ringsmuskelschicht, durchbricht der Ureter in schrägem Verlauf



die Blasenwand. Über dem intramuralen Uretersegment ist die Blasenmuskulatur dreischichtig: eine mittlere Rings- zwischen innerer und äußerer Längsmuskelschicht. Dagegen ist die Blasenmuskulatur am Ureterboden nur zweischichtig: eine äußere Längs- und eine mittlere Ringsmuskelschicht. Außer den wenigen Muskelfasern aus der Ringsmuskelschicht die zur Waldeyer Scheide ziehen, besteht keine Verbindung zwischen der Muskulatur der Blasenwand und dem intravesicalen Ureter (TANAGHO, PUGH 107). WOODBURNE (122) betont aber eine starke Haftung des Ureters an die Blasenmucosa.

Das Blasentrigonum und der Blasenhals

Es war Sir Charles Bell (9) im Jahre 1812, der als erster Muskelfasern beschrieb, die vom Ureter zum Blasenhals verlaufen, und ELLIS (22) berichtete 1856 von einer submucös liegenden Muskelschicht, die die Ureterorificien mit den Längsfasern der Urethra verbindet. Dann teilte WESSON (115) das Blasentrigonum in 3 Teile ein. Den Boden bildet die äußere Längsmuskelschicht der Blase, es folgt die Ringsmuskelschicht und die unmittelbar submucös liegende Muskelschicht, die aus ureteralen Längsfasern und Anteilen der Waldeyer'schen Scheide zusammengesetzt ist und im Blasenhals inseriert. Nach den neueren Untersuchungen von TANAGHO und PUGH (107) ist

obige Beschreibung aber als vereinfacht zu betrachten. Auch sie gliedern das Blasentrigonum in 3 Schichten auf und unterscheiden eine oberflächliche ureterale, eine mittlere uretero-vesicale und eine tiefe Muskelfaserlage.

ureterale Faserschicht

Wie schon angedeutet ist diese Schicht aus Ausläufern ureteraler Längsmuskelfasern aufgebaut. So divergieren am Orificium die am Ureterboden verlaufenden Muskelfasern. Ein oberes Faserbündel verläuft dabei horizontal und verbindet sich mit dem der Gegenseiseite, während die übrigen nach medial und caudal ziehen, sich teils mit Fasern der Gegenseite verbinden und ein dreieckförmiges Areal bilden. Dann ziehen die Fasern gemeinsam über den hinteren Rand des Blasenhalses, verbinden sich mit wenigen Fasern der Blasenringsmuskulatur und inserieren größtenteils am verumontaneum. Nur wenige ziehen als inframontale ureterale Fasern weiter caudalwärts. Diese Muskellage ist damit weitgehend ureteraler Herkunft.

oberflächliche ureterale Muskelfaserschicht

uretero-vesicale Faserschicht

Die mittlere Trigonumlage ist die direkte Fortsetzung der Waldeyer'schen Scheide. Die Fasern beider Seiten bilden ein annähernd dreieckiges Muskelblatt. Diese trigonale Faserschicht wird durch Fasern der Blasenmuskula-

tur beträchtlich verstärkt. Die Stelle da dies geschieht ist keineswegs konstant. Die Verstärkungszüge gehören der Blasenringsmuskulatur an und gruppieren sich entweder im Ureterkanal, oder an der Basis des Trigonums, oder an den Trigonumsseiten zu den Fasern der Waldeyer'schen Scheide.

tiefe Faserschicht

Die tiefe Faserschicht wird aus Teilen der Blasenwand aufgebaut, der äußeren Längs- und inneren Ringsmuskelschicht. Beide Muskellagen liegen einander eng an und sind schwierig voneinander zu trennen. Dem intravesicalen Ureter und Trigonum dienen sie zur Unterstützung.

Histologische Untersuchungen der drei Muskellagen zeigen einen deutlichen Unterschied zwischen der oberflächlichen und mittleren Lage einerseits und der tiefen Lage. Letztere ist aus relativ breiten Muskelbündeln die durch gewöhnliches Bindegewebe voneinander getrennt sind zusammengefügt, während die anderen Lagen aus schmäleren und feineren Bündeln aufgebaut sind, die auch enger angeordnet sind.

Diese anatomischen Untersuchungen zeigen wie Harnblase und ureterale Strukturen weitgehend substantiell isoliert sind und die embryologische Betrachtung verweist auf die Abstammung dieser Organe von verschiedenen Keimblättern. So interessiert die Frage, ob diese die Blase durchziehenden ureteralen Strukturen funktionell mit der Blasenfunktion verbunden sind, oder eine funktionelle Einheit darstellen. Und wieweit verschiedene nervöse Elemente der Harnblase und der ureteralen Strukturen auf eine funktionelle Eigenständigkeit beider Organe verweisen.

Innervation des Ureters

Es darf als gesichert angenommen werden, daß nervöse Elemente zum Ureter ziehen und in der Ureterwand verankert sind. So beschreibt nicht nur MACHT (66) Ganglienzellen in der Ureterwand, sondern auch MAIER (67), der sie gehäuft in der submucosa und muscularis beobachtete. Die Untersuchungen von SATANI (95) erweitern noch die Kenntnisse. Er beschreibt Nervenfasern und Ganglienzellen im ganzen Ureterverlauf, vom Nierenbecken bis zum orificium. "Der größte Teil des Nervengewebes liege in der adventitia, mucosa und submucosa. Zwischen der adventitia und der Muskellage sei ein gut entwickeltes Netzwerk von Nervenfasern, parallel zur Ureterachse angeordnet. Große Ganglien fänden sich nur im unteren Ureterabschnitt". 1933 zeigte WHARTON (116), daß teils vom unteren Nierenganglion, teils vom plexus aorticus, hypogastricus und pelvicus Nervenfasern zum Ureter ziehen und er diskutierte eine mögliche funktionelle Unabhängigkeit des Ureters von Niere und Harnblase. Eine Differenzierung der Nervenfasern erwähnte MACHT (66), der die Ureterreaktion bei Pharmakaapplikation studierte und daraufhin das Vorhandensein sympathischer und parasympathischer Fasern postulierte. "Dies gelte insbesondere für den unteren Ureterabschnitt" (KUNTZ 53). LANGWORTHY u. Mitarb. (55) vertreten die Meinung, der Ureter werde nur durch das sympathische System innerviert.

Innervation der Harnblase

Die Innervation der Harnblase scheint dagegen allgemein bekannt zu sein. CAMPBELL (16) schreibt: die Innervation erfolgt durch den Sympathikus, Parasympathikus und nervus pudendus, dem einzigen Nerven, der willensmäßigen Impulsen unterworfen ist. Er kommt aus den Sa-

kralsegmenten 2 - 4 und innerviert die Dammuskulatur, den äußeren Blasenschließmuskel und musculus levator ani. Die sympathischen Fasern entspringen dem unteren TH und den oberen beiden LW Segmenten. Durch Ganglien des truncus sympathikus hindurch ziehen die Fasern zu den praevertebralen plexi coeliaci, renalii und mesenterii, bilden synaptische Verbindungen mit postganglionären Fasern und bilden einen plexus auf der Aorta. Von hier aus ziehen die Fasern weiter caudalwärts, ziehen als nervus hypogastricus ins Becken, schließen sich dem plexus pelvicus an, aus dem schließlich Fasern zur Harnblase ziehen. Die parasympathischen Fasern kommen als praeganglionäre Fasern vom 2. und 3. und wahrscheinlich auch 4. Sakralsegment. Die synaptische Verbindung findet sich teils im plexus pelvicus, oder in der Blasenwand.

Motorik des Ureters

Die Bedeutung der im Ureter vorhandenen nervösen Elemente ist noch keineswegs ganz geklärt. Stehen der Frage in welcher Form der Urintransport erfolgt 2 Theorien gegenüber, so auch der Frage nach dem Steuerungsmechanismus. Der Urintransport erfolgt nicht rein passiv, sondern durch aktive Kontraktion der Uretermuskulatur. Während MELICK und Mitarb. (74,75,76) und BOYARSKY und Mitarb. (12) glauben, die Ureterkontraktion nehme die Form einer peristaltischen Welle an, haben andere Autoren (BEGG 8, FUCHS 25) die Cystoid-Theorie entwickelt. Der Ureter sei in 3 blasenähnliche Gebilde unterteilt, die durch Sphinkterringe voneinander getrennt sind. Diese spindelförmigen Reservoire sollen sich als Einheit in toto kontrahieren, um ihren Inhalt in das nächste zu ergießen, das obere in das mittlere, das mittlere ins untere, und das untere in die Harnblase.
Unklar ist auch die Bedeutung des Nervensystems für die Ureterperistaltik. 2 Theorien werden diskutiert; die neurogene Steuerung, und die von MELICK u. Mitarb. (76)

am Tier bewiesene myogene Steuerung der Ureterperistaltik. So war nach wenigen Tagen die peristaltische Welle in einem excidierten und umgekehrt eingepflanzten Uterstück wieder völlig normal, obwohl alle Nervenverbindungen zerstört wurden. Damit ist die Bedeutung der zum Ureter ziehenden Nervenfasern noch keineswegs eindeutig geklärt. Erwähnenswert scheint aber die Beobachtung von TORBEY und LEADBETTER (111) zu sein, die bei Experimenten an Hunden und genauer Analyse aller zu Ureter und Harnblase ziehenden Nervenfasern einen vom nervus pelvinus zum unteren Ureterabschnitt abgehenden Ast fanden, dessen Reizung zur Kontraktion des von ihm innervierten Ureterabschnittes führte.

Motorik der Harnblase

Füllt sich die Harnblase und die Muskelfasern werden gedehnt, so gelangen Impulse mit dem Gefühl der Blasenvölle und dem Miktionsdrang zum Reflexzentrum der Miktion. Diese Impulse werden von sensorischen Fasern des parasympathischen nervus pelvicus übertragen. Das Gefühl vom Miktionsdrang wird dann cerebralen Zentren zugeleitet. Ist Ort und Zeit für die Miktion günstig, so sendet das Gehirn Impulse zum Reflexzentrum im RM. Dort entstehen motorische Impulse, die in parasympathischen efferenten Fasern des nervus pelvicus zu den neuromuskulären Endigungen in der Blasenwand geleitet werden und die Kontraktion des Detrusormuskels bewirken. So werden die Impulse die den Miktionsakt auslösen in parasympathischen Nervenfasern geleitet (CAMPBELL 16, REIN-SCHNEIDER 90, ALKEN u. Mitarb. 1).
So wird die Harnblase sensorisch und motorisch von parasympathischen Nervenfasern versorgt. Welche Bedeutung kommt dann den sympathischen Fasern zu, die als nervus hypogastricus vermengt mit Fasern des plexus pelvicus in die Harnblase einstrahlen? Diese Frage wurde schon von ELLIOT (21), WESSON (115), LEARMONTH

(58), LANGWORTHY u. Mitarb. (54,55) beantwortet. Sie beschrieben die Kontraktion der trigonalen Muskulatur bei Menschen und Tieren nach direkter elektrischer Reizung, oder nach Stimulierung sympathischer Fasern. Daraus ergibt sich zwangsläufig, daß dem Blasentrigonum nicht nur eine rein statische Bedeutung zukommt, sondern durch die motorische Beeinflussbarkeit über sympathische Nervenfasern auch von dynamischer Bedeutung ist.

physiologischer Wirkungsmechanismus der uretero-vesicalen Verbindung

Über den Verschlussmechanismus der uretero-vesicalen Verbindung während des Miktionsakts zur Verhinderung von Reflux gibt es verschiedenste Theorien, die sich derzeit in 4 verschiedene Erklärungen einordnen lassen.

Schon 1903 wies SAMPSON (92) auf den schrägen Verlauf des intravesicalen Ureters hin. Der Verschlußmechanismus wird mit einer Flügelklappe "flap valve" verglichen. Steigt der intravesicale Druck an, so wird der intravesicale Ureter zur Blasenwand hin zusammengedrückt. Der Ureter wird dadurch passiv verschlossen. Dieser Verschlusseffekt wird durch die schräge Verlaufsform des intravesicalen Ureters noch verstärkt. Für einen wirksamen Verschluß muß der intravesicale Ureter eine gewisse Länge haben (GRAVES u. Mitarb. 28, GRUBER 34, PRATHER 88, WITHERINGTON 120), ein leicht

zusammendrückbares intravesicales Segment, und eine kräftige, den Ureter in seinem intravesicalen Segment unterstützende Blasenmuskulatur (HUTCH u. Mitarb. 44, 46).

COOPER (18) und UHLENHUTH und Mitarb. (112) glauben, die Blasenmuskulatur wirke für den schräg verlaufenden intravesicalen Ureter im orificiumnahen Teil wie ein Schließmuskel. Besonders UHLENHUTH vertritt die Ansicht, daß nahe dem Orificium unmittelbar unter der Blasenschleimhaut ein straffes Bündel der inneren Blasenlängsmuskelschicht das Orificium derart kreuzt, daß seine Kontraktion es verschließt. Er glaubt, dieses Muskelbündel sei konstant, und die Kontraktion mit der Detrusorkontraktion verhindere Reflux.

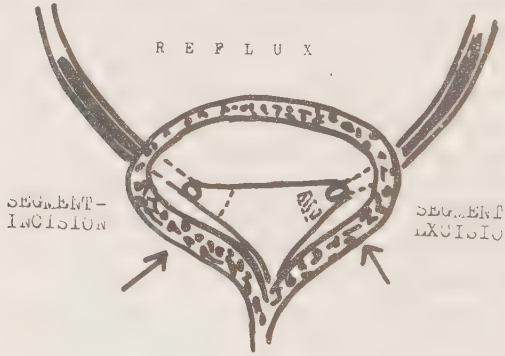
Die klinische und experimentelle Beobachtung, wie nach Uretertransplantation und Einpflanzung an andere Blasenstellen, nach Resektion oder Zerstörung des unteren Uretersegmentes wegen Tumoren oder Steinen kein Reflux auftrat, veranlasste MELICK u. Mitarb. (78), (74) nach einer anderen Erklärung zu suchen. "Die Wirksamkeit der uretero-vesicalen Verbindung sei abhängig vom Muskeltonus und der Kontraktionskraft des Ureters. Der untere Teil des Ureters wirke wie eine Kugelklappe (whistle valve), d.h. die Ureterwände über und unterhalb eines Urintropfens kontrahieren sich. Das würde aber bedeuten, daß Reflux durch die Kontraktion des Ureters verhindert wird, und ein Tonusverlust des Ureters Reflux begünstigt".

TANAGHO u. PUGH (107), die erkannten, daß die ureteralen Längsfasern und die Waldeyer'sche Scheide das Blasentrigonum teilweise aufbauen und im Blasenhals inserieren, versuchen, den Mechanismus der uretero-vesicalen Verbindung im Zusammenhang mit ihren anatomischen Befunden zu erklären. Die ureteralen Muskelfasern, die Waldeyer'sche Scheide, und die

beiden trigonalen Muskellagen bilden ein System das Efflux zulässt, Reflux aber verhindert. Die Bedeutung von Faktoren wie gute Zusammendrückbarkeit des intravesicalen Ureters, genügend große Länge, Muskeltonus und Peristaltik, gute Unterstützung des intravesicalen Ureters durch eine kräftige Blasenmuskulatur leugnen sie nicht - sie seien aber nur von nebensächlicher Bedeutung. "Die Kontraktion des oberflächlichen Trigonums verschließe das Orificium, indem sich die ureteralen Fasern am Ureterdach denen am Ureterboden eng anlegen. Dies soll durch die besondere Anordnung der Muskelfasern am Ureterdach möglich sein, zumal sie sich vor dem Orificium zu beiden Seiten des Ureters aufteilen und in die Fasern am Ureterboden einstrahlen. Ein zusätzlicher Verschlußeffekt bestehe möglicherweise auch darin, daß der Ureter mit seiner Verbindung zum Blasenhals in diese Richtung gezogen werde. Demnach würden die Fasern, die wie ein schräg gelegener Sphinkter trichterförmig angeordnet sind für einen einfachen, aber wirksamen Verschluß des unteren Uretersegmentes sorgen. Ein einfacher Sphinkter würde dagegen freien Efflux hindern. Auch die Tatsache, daß die Fasern am Ureterdach wie beschrieben verlaufen und nicht etwa am Orificium enden, müsse für die Wirksamkeit der Klappe von Bedeutung sein, da die Länge des intravesicalen Ureters ein wesentlicher Parameter ist, und andernfalls die Kontraktion ureteraler Muskelfasern sogar zur Verkürzung des intravesicalen Segmentes führen würde". Auch diskutieren die Autoren, ob die Wirksamkeit des oberflächlichen Trigonums nur auf das untere Uretersegment gerichtet sei, oder auch bei der Öffnung des Blasenhalses behilflich sei und die Fasern der Waldeyer'schen Scheide die ureteralen Muskelfasern verstärkten. Der Miktionsvorgang wäre dann wie folgt denkbar: "Füllt sich die Blase und der intravesicale Druck steigt an, dann nimmt der Tonus der glatten ureteralen Muskelfasern zu. Die Fasern des Ureterdachs nähern sich denen am Ureterboden, und durch deren eigenartige An-

ordnung verschließen sie das Orificium. Da zu Beginn der Miktion der Blasendruck steil ansteigt, die trigonalen und ureteralen Muskelfasern sich kontrahieren, wird die Öffnung des Blasenhalses begünstigt, und das Orificium wirksamer als zuvor verschlossen."

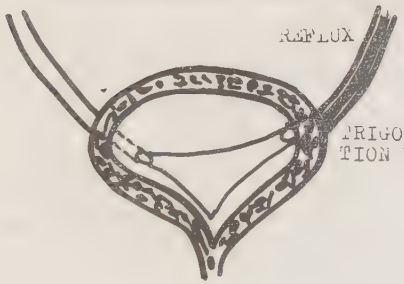
Diese Theorie, die TANAGHO und PUGH aus ihren anatomischen Befunden ableiteten, wurde später von TANAGHO, HUTCH u. Mitarb. (109) experimentell überprüft. Zunächst versuchten sie zu beweisen, ob eine funktionelle Beziehung besteht zwischen den ureteralen Muskelfasern und der trigonalen Muskulatur. So führte eine transversale Incision und eine Excision knapp unterhalb des Orificiums postoperativ an Hunden sofort zum Reflux. Nach etwa 17 Tagen verschwand der Reflux wieder, und zwar beim Tier mit Incision früher als beim Tier mit Segmentexcision. Die postmortale histologische Untersuchung der Versuchstiere ergab eine regenerierte Wunde mit minimaler Fibrose und wiederhergestellter Kontinuität zwischen den ureteralen und trigonalen Muskelfasern.



Wie schon erwähnt, wurde in früheren Untersuchungen die sympathische Innervation des Trigonums aufgezeigt. Da aber nach Durchtrennung sympathischer Nervenfasern der Miktionsvorgang nicht wesentlich beeinflusst wurde, die Ejakulation aber wegen Paralyse der ejaculatorischen und prostatischen Muskulatur unmöglich war, folgerte LEWIS (60), daß durch die gemeinsame Herkunft (Mesoderm) und gleichartige Innervation von trigonaler Mus-

kulatur, Prostata, Ductus ejaculatorius und Samenblase, diese Organe alle mit der Motorik der Sexualfunktion zusammenhängen sollen und die Bedeutung des Trigonums darin bestehe, durch Kontraktion bei fehlender Blasenkontraktion den Rückfluss von Samen in die Blase zu verhindern.

Um aber den Zusammenhang zwischen Innervationsstörungen des Trigonums und Reflux aufzuzeigen, wurden einige Hunde in den Segmenten LW 3 - 5 unilateral sympathektomiert. Vor dem Versuch, wie auch unmittelbar danach bestand kein Reflux. Erst nach kurzer Zeit fand man auf der sympathektomierten Seite Reflux, der nach etwa 14 tägiger Dauer wieder verschwand. Gleichzeitig fand sich auf der entsprechenden Seite eine Elongation des Trigonumhornes. War damit der Einfluss des Sympathikus auf das Trigonum (Reflux und Elongation) erneut aufgezeigt, so zeigten sie in einem weiteren Versuch, daß die anatomische Einheit ureteraler und trigonaler Muskelfaser auch funktionell besteht. So konnte bei Reizung des Trigonums beobachtet werden, wie das Orificium sich caudalwärts verschob und seine Ränder sich gegenseitig eng aneinanderlegten. Efflux war in dieser Reizphase nicht sichtbar. Wie verhält sich aber der intravesicale Ureter bei Reizung der Trigonumsmuskulatur?



TRIGONUMELONGATION UND REFLUX

In einem weiteren Versuch wurde der Widerstand gemessen, den der Ureter einem blasenwärts gerichteten Flüssigkeitsstrom entgegensetzt. Dabei stieg der Widerstand sowohl bei direkter Reizung trigonaler Muskulatur, als auch nach intravenöser Injektion von Adrenalin steil an, um danach wieder auf niedrige Ausgangswerte abzufallen.

Dabei war die Erhöhung des Widerstandes das Ergebnis einer aktiven Kontraktion ureteraler und trigonaler Muskulatur. Wurde aber der Versuch nach vorheriger transversaler Incision knapp unterhalb des Orificiums gemacht, so blieb eine Widerstandszunahme aus.
Um die autonome Kontraktion des Blasentrigonums bei der Miktion zu verifizieren, wurde ein Orificium und der Blasenhals mit Metallclips fixiert. Daraufhin konnte in zahlreichen Miktions-Cystogrammen eine Distanzverkürzung der Metallclips beobachtet werden, und so war offenbar der Beweis einer Kontraktion des Trigonums bei der Miktion erbracht.
In einem letzten Versuch wurde die funktionelle Eigenständigkeit der ureteralen Strukturen und der Blasenmuskulatur bewiesen. Intravenöse Injektion von Adrenalin ergab bei halb gefüllter Harnblase eine beträchtliche Erhöhung des ureteralen Widerstands ohne intravesicale Druckzunahme, und die Injektion cholinerger Stoffe erhöhte den intravesicalen Druck bei gleichbleibendem ureteralen Widerstand.

Diese Experimente zeigen, daß neben der embryologischen und anatomischen, auch eine funktionelle Einheit besteht zwischen den intravesicalen Ureterstrukturen und der Muskulatur des Blasentrigonums. Die Dynamik dieser Strukturen beim Miktionsvorgang ist damit von ganz wesentlicher Bedeutung.

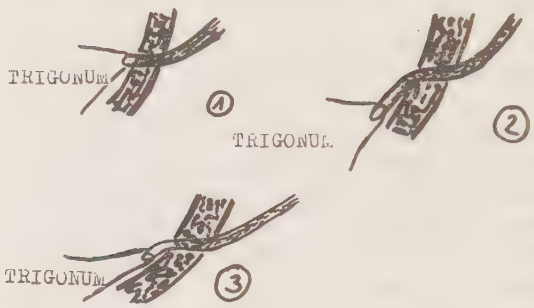
Reflux und anatomische Veränderungen der uretero-vesicalen Verbindung

Reflux kann dann auftreten, wenn anatomische oder funktionelle Änderungen an dem Mechanismus auftreten, der ihn physiologischerweise verhindert. Diese Änderungen können mannigfaltig sein. Durch die Gegenüberstellung verschiedenster Befunde soll nicht nur deren Variabilität aufgezeigt werden, sondern gleichzeitig Möglichkeit und Schwierigkeit der differentialdiagnostischen Abgrenzung des primären vesico-ureteralen Refluxes von ätiologisch anderen Formen.

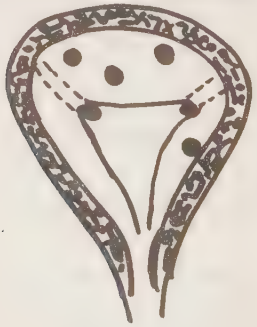
So berichten PAQUIN u. Mitarb. (83) über 27 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 7,6 Jahren und auffallend großen Harnblasen. Alle hatten Reflux, 20 bilateral, 7 unilateral. Cystoskopische Untersuchung: die Orificien schienen verbreitert, erweitert, mehr lateral und cephal als erwartet lokalisiert zu sein. Auch das Trigonum war vergrößert. Die einzelnen Seiten waren durchschnittlich 28/26/26 mm lang bei einer Variation von 15/14/14 bis 44/38/38. Werte gleichaltriger Kinder ohne Reflux: Durchschnitt 12/12/12 bei einer Variation von 6/6/6 bis 18/18/18. Noch stärkere Abweichung von Durchschnittswerten ergab der Quotient Länge des intravesicalen Ureters:Durchmesser. Grenzwerte gesunder Personen variieren von 2,5:1 bis 16:1, während die Relation unter diesen Patienten zwischen 0,1:1 bis 1,4:1 lag. Die großen Harnblasen waren abnorm dünn. Neurologische Störungen konnten nicht gefunden werden. Auch die Ganglienzählung von LEIBOWITZ (59) war informationslos bezüglich einer zugrundeliegenden Störung. Als ätiologischen Faktor diskutieren die Autoren eine angeborene Anomalie im Bereich des Blasengrunds.

STEPHENS und Mitarb. (103) beobachteten bei einem Kind mit beidseitigem Reflux verlängerte Trigonumshörner und cephalwärts verlagerte Orificien. Bei fehlendem submucösem Segment war der intravesicale Ureter er-

heblich verkürzt (1). In einem andern Fall zeigten histologische Untersuchungen der ureterovesicalen Verbindung einen keilförmigen Mangel an Längsmuskelfasern im submucösen Uretersegment (2). Am Uretergrund waren die Fasern vorhanden. In dem keilförmigen Ureterbezirk fanden sie Fibrozyten, interzelluläres Bindegewebe und Kollagene Fasern. In einem weiteren Fall war das submucöse Uretersegment verkürzt, und die Muskulatur fehlte vollständig.(3) "Der Verschluß des Orificiums erfolge neuromuskulär durch Kontraktion dieser Längsmuskelfasern, die das Ureterdach und die Wände zum Ureterboden hindrücken. Anatomische Varianten der intravesicalen Ureterstruktur beeinträchtigen den Verschlußmechanismus und führen zum Reflux".



Atypische, mehr lateral und cephal lokalisierte Orificien wurden auch von AMBROSE u. NICOLSON (3) beobachtet. Das submucöse Uretersegment fehlte, und das intramurale Segment verlief eher gerade als schräg. Auch fanden sie Fälle mit völlig atypisch gelegenem Orificium und teils vorhandenem Reflux. Incompetent aber war meist dasjenige Orificium, das dem ureteral hiatus am

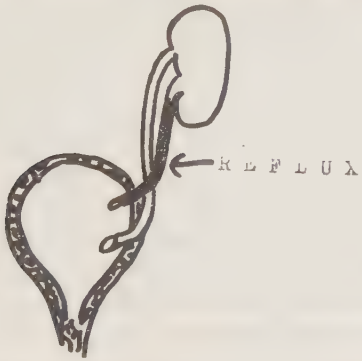


EKTOPISCHE ORIFICIEN

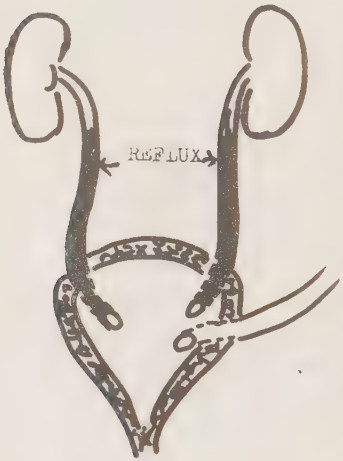
nächsten lag. Die Autoren glauben, daß es sich in diesen Fällen entweder um eine laterale Einpflanzung der Ureterknospe handelt, oder eine dürftige Entwicklung der Fasern, die den distalen Ureterabschnitt am Trigonum befestigen, wobei eben das Orificium dann zum ureteralen hiatus wandere.

Die angeführten Beispiele zeigten weitgehend gleichartige anatomische Veränderungen wie: mangelhafte Entwicklung oder Verlust des submucösen Uretersegmentes, nach lateral und cephal verschobenes Orificium und vergrößertes Blasentrigonum. WITHERINGTON (120) konnte experimentell eine Beziehung finden zwischen der Länge des intravesicalen Ureters und der Refluxwahrscheinlichkeit, die umgekehrt proportional zur Länge des intravesicalen Ureters sich verhält. Auch dem Verhältnis der Länge zum Durchmesser des intravesicalen Ureters wird eine Bedeutung zugemessen (MARSHALL 69). Normalerweise sei dieses Verhältnis 2-3 zu 1. Verkleinert sich aber dieses Verhältnis, dann könne Reflux auftreten.

Auch bei gedoppelten Harnleitern wird häufig Reflux beobachtet (WILLIAMS 117, AMBROSE,NICOLSON 4, CHRISTIAENS u. Mitarb. 17). Dann erfolgt Reflux meist ins caudale Nierenbecken, das nach dem Gesetz von Meyer - Weigert dem cranial gelegenen Orificium entspricht. Ein längeres intravesicales Uretersegment des Ureters mit dem caudal gelegenen Orificium und ein verkürztes bis aufgehobenes des Ureters mit dem cranialen Orificium soll Ursache dieses Phäno-



mens sein (WILLIAMS 117). Ergänzend seien hier Beobachtungen von AMBROSE u. Mitarb. (4) erwähnt. Fanden sie bei gedoppelten Ureteren das Orificium an gewohnter Stelle, so war es immer kompetent. 3 ihrer Patienten hatten je 3 Orificien und Reflux in 2 Ureteren. Der Ureter des kompetenten Orificiums war kurz und endete blind am Beckenrand, ohne Verbindung zur Niere. Dieses Orificium war in der gewohnten Lage, während die beiden inkompetenten mehr lateral und cephal lagen.



In allen Fällen fand man keine strenge Beziehung zwischen dem intravesicalen Druck und dem Zeitpunkt da Reflux auftrat. - In anderen Fällen findet man aber eine solche Beziehung. Reflux tritt nur auf bei sehr hohem intravesicalen Druck. Ursächliche Faktoren scheinen Harnröhrenausgangsstenosen, Urethraklappen, Blasenhalsstrikturen und Urethraeinengungen wie beim Prostatismus zu sein. Diese Harnabflusstörungen führen zur Hypertrophie der Blasenmuskulatur. In Unkenntnis der dabei veränderten Strukturen am intravesicalen Ureter versuchte man zunächst, diesen Reflux auf eine chronische Dilatation der Orificien zurückzuführen. HUTCH (43) konnte aber eine plausible Erklärung für den insuffizienten Mechanismus erbringen. Er prägte den Begriff der "extravesicalisation des intravesicalen Ureters". An zahlreichen Balkenblasen beobachtete er zwischen dem Dach des intramuralen Uretersegmentes und der darüberliegenden Blasenmuskulatur eine Blasenausstülpung, ein Pseudodivertikel. Durch diese Herniation wird Form und Lage des Orificiums so verän-

dert, daß der intravesicale Ureter allmählich mit dem Pseudodivertikel durch die Blasenwand hinausgepresst wird, und im Finalstadium sein intravesicales Segment verloren hat. Dieses Divertikel, auch saccula genannt, bildet sich nicht nur bei mechanischen infravesicalen Hindernissen, sondern auch bei der neurogenic bladder, also bei spina bifida, Myelodysplasie, status nach Myelitis u.a. mehr.

Es ist eine klinische Erfahrung, daß Reflux und Blasenentzündung gehäuft zusammen vorkommen. Ungeklärt bleibt, auf welche Art der Klappenmechanismus incompetent wird. HUTCH (49) glaubt, daß durch ein entzündliches Oedem die uretero-vesicale Verbindung, das Orificium und das oberflächliche Trigonum geringfügig hochgelagert werden. So verliert der intravesicale Ureter seinen schrägen Verlauf, wird gestreckt, und die Tendenz zum Reflux ist erhöht. Gleichzeitig soll die Entzündung die Wirksamkeit der Muskulatur einschränken (TANAGHO,HUTCH 108). Diese Theorie wird gestützt durch das eingangs erwähnte, von AUER u. SEAGER (7) durchgeführte Experiment, und durch klinische, später noch zu erörternde Beobachtungen. Andere Autoren glauben, die Entzündung würde den Ureter in eine starre, unelastische Tube verwandeln, die dann nicht mehr komprimierbar sei (GRUBER 34, JOHNSTON 50).

Wie schon angedeutet vertreten MELICK u. Mitarb. die Ansicht, die Neigung zum Reflux hänge vom Uretertonus ab. Tonusverlust des Ureters tritt auf als Teilerscheinung eines Krankheitsprozesses, oder als Folge einer Erschöpfung, wenn der Ureter längere Zeit einem hohen in-

travesicalen Druck ausgesetzt ist.

So findet man vielfältige Abweichungen an der ureterovesicalen Verbindung zusammen mit Reflux. Häufig scheint aber die Ätiologie unbekannt zu sein. TANAGHO u. HUTCH (108) gelang es aber, eine Vielzahl von Beobachtungen auf einen Nenner zu bringen. Wie andere Autoren hatten sie Patienten mit Reflux bei unerheblichem intravesicalen Druck, lateral und cephal verlegten Orificien und elongierten Trigonumhörnern. Sie entfernten während einer Operation ein kleines Gewebestück aus dem Blasentrigonum eines solchen Patienten und untersuchten es histologisch. Der Vergleich mit einem entsprechendem Gewebestück eines gleichaltrigen und gesunden Menschen zeigte eine auffallende Reduzierung der Muskelfasern. Gleichzeitig waren Reizungen des Trigonums in Fällen mit Reflux weitaus weniger ausgeprägt, als die Reizbeantwortung an gesunden Harnblasen.
Diese morphologischen und funktionellen Beobachtungen zeigen, daß bei einer Anzahl von Patienten mit Reflux eine schwache Trigonumsmuskulatur vorliegt.

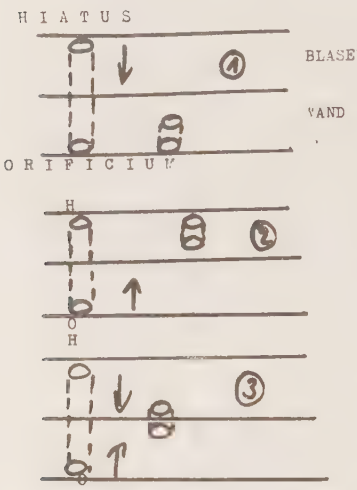
Der primäre vesico-ureterale Reflux: Definition

Die grundlegenden anatomischen Forschungen (TANAGHO, PUGH 107), deren funktionelle Erfassung (TANAGHO, HUTCH, MEYERS, RAMBO 109), und deren klinische Bestätigung (TANAGHO, HUTCH 108) ermöglichen, aus der Fülle der Refluxfälle ganz bestimmte Erscheinungsbilder in einer Gruppe zusammenzufassen. Hielt man lange Zeit einen hohen intravesicalen Druck, eine Blasenentzündung und neurologische Ausfälle für die einzigen ursächlichen Faktoren, so wurden doch immer wieder Patienten mit Reflux beobachtet ohne solche Befunde. Häufig wurde Reflux bei ausgesprochenem niedrigem Blasendruck beschrieben (STEPHENS u. Mitarb. 103, LATTIMER u. Mitarb. 56, MELICK u. Mitarb. 77, HINMAN u. Mitarb. 40). Als charakteristische Veränderungen findet man lateral und cephal verlegte Orificien, verkürztes bis aufgehobenes submucöses Uretersegment und eine Elongation der zugehörigen Trigonumhörner. Nachdem TANAGHO u. HUTCH (108) bei solchen Patienten eine morphologische und funktionelle Minderwertigkeit der Trigonummuskulatur feststellen konnten, ordnen sie diese Patienten in eine Gruppe ein und prägten hierfür den Begriff: primärer vesico-ureteraler Reflux. Darunter verstehen sie: Reflux unter Ausschluss von Blasenhalsobstruktionen mit sekundärer Erhöhung des intravesicalen Drucks, neurologischen Blasenstörungen und Blasentrabekulation. Damit ist ein Krankheitsbild definiert und partiell in seiner Ätiologie begründet. Wie können nun bei bekannter Physiologie der anatomischen Strukturen der uretero-vesicalen Verbindung die pathologisch klinischen Befunde mit diesem trigonalen Muskelmangel in Einklang gebracht werden?

Pathophysiologie beim primären vesico-ureteralen Reflux

Nach lateral und cephal verlegte Orificien, verkürztes bis aufgehobenes submucöses Uretersegment, klaffende

Orificien und elongierte Trigonumhörner sind das pathophysiologische Substrat der trigonalen Muskelschwäche (TANAGHO, HUTCH 108). "Vorraussetzung für ein klaffendes Orificium sei die Übereinanderlagerung von Orificium und hiatus uretericus. Bei einem gesunden Erwachsenen liege das Orificium 10 - 15 mm caudal vom hiatus uretericus. Diese Distanz sei identisch mit dem submucösen Uretersegment. Damit aber beide Öffnungen übereinandergelagert werden, bedürfe es einer größeren Strukturenbewegung". 3 aufgezeichnete Möglichkeiten sind denkbar: das Orificium bleibt fixiert und der hiatus uretericus wandert nach caudal und medial(1), oder der hiatus uretericus bleibt fixiert und das Orificium verlagert sich nach cephal und lateral (2), oder beide Öffnungen verlagern sich partiell nach caudal und cranial (3). Da aber die Ruhelage des Orificiums in dieser strukturellen Einheit vom Tonus der uretero-trigonalen Muskelfasern abhängig sei, ermögliche eine Muskelschwäche dem Orificium eine Lage einzunehmen, die dem Verlauf des submucösen Ureters entsprechend nach lateral und cephal verlegt sei (2). Diese strukturelle Bewegung bringe das Orificium dem hiatus sehr nahe, und führe gleichzeitig zur Kürzung des intravesicalen Uretersegments. Im Ausmaß dieses pathologischen Geschehens gebe es nun zahlreiche Varianten, angefangen beim Orificium das im wesentlichen noch normal konfiguriert sei bei geringfügiger Kürzung des intravesicalen Segments bis zum klaffenden Orificium bei aufgebrauchtem Segment.



K l i n i k

Um das klinische Bild eines pathologischen Prozesses zu umreißen müssen alle Faktoren die dadurch beeinflusst werden, und auch solche, die den Prozess beeinflussen können aufgezeigt werden. Erst deren Gesamtschau und zeitliches Zusammenspiel ergibt das klinische Bild. Nur dann kann die Krankheit richtig eingeschätzt werden und geeignete Richtlinien für Therapie und Prognose sind aufstellbar.

Die uretero-vesicale Verbindung ist ein wichtiges Substrat für die Dynamik des Harntrakts. Der Verschluss der Orificien bei der Miktion verhindert einen Druckausgleich zwischen Harnblase und Ureter. Ist dieser Verschlußmechanismus aber insuffizient, dann ist dem Grad der Insuffizienz entsprechend Druckausgleich möglich, und es kommt zum Reflux. GRUBER (35) konnte experimentell die Zusammenhänge zwischen Muskeldefekt, Klappeninsuffizienz und Refluxgröße klären. Er untersuchte an Hunden die urodynamischen Veränderungen und deren Folgen bei partiell reseziertem ventralem submucösem Uretersegment. Entfernte er das ganze submucöse Segment, dann trat Reflux bei niedrigstem Blasendruck auf. Die Druckzunahme war in Ureter und Blase gleich. Es bildete sich Hydroureter und Hydronephrose. Die nichtoperierte Gegenseite wies keine Anderungen auf. Die uretero-vesicale Verbindung blieb jedem Blasendruck gegenüber kompetent. Wurde in einem weiteren Versuch 1/3 des submucösen Segments noch belassen, so blieb

die uretero-vesicale Verbindung bei jedem Blasendruck kompetent. Eine Verkürzung auf 1/4 führte bei 60 mm Hg, eine Verkürzung auf 1/5 bei 14 mm Hg Blasendruck zu Reflux. An den Ureteren fanden sich entsprechende morphologische Veränderungen. Solche mit Reflux bei 14 mm Hg waren mäßig dilatiert, hatten einen vergrößerten Durchmesser und eine reduzierte Wandstärke. Die anderen Ureteren blieben unauffällig. Die Experimente zeigen die Beziehungen an, die zwischen der Größe des Muskelmangels, der Klappeninsuffizienz, der Refluxgröße und den morphologischen Veränderungen bestehen. Berücksichtigt man die von SUSSET u. Mitarb. (105) durchgeführten Untersuchungen über die Druckverhältnisse der Harnblase bei Füllung und Entleerung, dann werden obige Beziehungen noch verständlicher. Füllt man die Harnblase, dann steigt der Druck bis auf Werte von etwa 15 mm Hg. Die Miktion, die durch die Detrusorkontraktion eingeleitet wird, führt zu weiterer Drucksteigerung. Der Höchstwert ist einige Sekunden später, wenn der Urinfluss einsetzt erreicht. Dann fällt der Druck auch sofort wieder ab. Das bedeutet, daß die uretero-vesicale Verbindung nur kurze Zeit dem maximalen Blasendruck ausgesetzt ist. Durch die differenten Blasendruckverhältnisse während der Miktion ist aber die Refluxdauer vom Ausmaß der Klappeninsuffizienz abhängig. Die Miktion dauert im Durchschnitt 20 Sekunden. Da aber die Klappeninsuffizienz vom Muskelmangel abhängig ist versteht sich, daß bei hochgradigem Mangel Reflux bei niedrigem Blasendruck einsetzt, und der Druckausgleich längere Zeit erfolgen kann als bei hohem Blasendruck. Deshalb ist die Refluxmenge vom Muskelmangel abhängig. Da aber der Muskelmangel verschieden sein kann, ist Reflux bei jedem denkbaren Blasendruck möglich. Diese Überlegung wird von klinischen Beobachtungen unterstützt. HINMAN u. Mitarb. (40), LATTIMER u. Mitarb. (56), MELICK u. Mitarb. (77), HENDREN (38) fanden unter ihrem Krankengut Patienten, die bei unterschiedlichem Blasendruck Re-

flux hatten. Einige zeigten Reflux bei extrem niedrigem Druck. Nach LATTIMER u. Mitarb. (56) haben diese Fälle eine sehr ernste Prognose. Die Variabilität der Klappeninsuffizienz mit der entsprechenden Refluxgröße zeigt ein Fall den die Autoren beobachteten. Ein Kind hatte auf der einen Seite Reflux bei niedrigem Blasendruck und starker Ureter- und Nierenbeckenausweitung, während auf der Gegenseite Reflux erst bei hohem Druck auftrat und Nierenbecken und Ureter nur diskret erweitert waren. Eine weitere Variante der Klappeninsuffizienz berichten diese Autoren und APPERSON u. Mitarb. (5). Einige der Patienten zeigten Reflux beim stehen, aber nicht beim liegen. Dafür kam es zum Reflux bei Betätigung der Bauchpresse. In diesen Fällen soll eine latente Klappeninsuffizienz vorliegen, die erst durch den Druck der Eingeweide auf die Harnblase und der damit verbundenen intravesicalen Drucksteigerung manifest wird.

Es gibt aber auch Faktoren, die diesen pathologischen Prozess beeinflussen können. Die Statistiken zeigen, daß der vesico-ureterale Reflux überwiegend ein Leiden der Säuglinge und Kleinkinder ist. GARRETT u. Mitarb. (26) berichten ein Durchschnittsalter von 4,32 Jahren. HUTCH versuchte dieses Phänomen zu ergründen. Er untersuchte kindliche Ureteren verschiedenster Altersstufen und fand folgende Werte:

Alter	durchschn. Länge intraves. U.
7 Monate in utero	0,10 cm
8,5 " " "	0,35 cm
Geburt	0,50 cm
1 Jahr	0,70 cm
2 "	0,55 cm
6 "	0,85 cm
10 "	1,15 cm
12 "	1,00 cm
19 "	1,45 cm
über 21 Jahre	1,30 cm

Das ergibt beim Säugling Durchschnittswerte von 4 - 6 mm,

beim Erwachsenen 11 - 14 mm. Etwa mit dem 12. Lebensjahr hat das kindliche intravesicale Uretersegment die Länge des Erwachsenen erreicht (HUTCH 47). Diesen Vorgang drückt HUTCH in seiner "theory of maturation" aus. Das bedeutet gleichzeitig, daß die Kompensationsbreite einer kindlichen uretero-vesicalen Verbindung geringer ist als beim Erwachsenen. Deshalb hat das Kind häufiger Reflux, der aber nach entsprechendem Wachstum ausheilt. Diese Behauptung wird von klinischen Beobachtungen gestützt. Kinder bis zu 10 Jahren sollen prozentual gesehen sehr häufig an Nierenaffektionen leiden. In den folgenden 10 Jahren, also im ten ager Alter, bei längerer Urethra und bester Hygiene seien Infektionen der Harnwege äußerst selten, und nach dem 20. Lebensjahr erfolge mit Beginn des sexuellen Lebens eine erneute Keimeinschleppung. Nun ständen aber keine Nierenaffektionen mehr im Vordergrund, sondern Cystitiden. So übt der Wachstumsprozess einen Einfluss aus auf die uretero-vesicale Verbindung. Ist aber die Insuffizienz der uretero-vesicalen Verbindung auf eine Schwäche oder einen Mangel der Muskulatur zurückzuführen, dann muß der Wachstumsprozess der zur Sanierung des Refluxes führt zur Kräftigung oder Vermehrung der Muskelfasern führen. Dies ist denkbar als Hypertrophie der vorhandenen Muskelfasern, oder als Hyperplasie im Sinne einer Neubildung. Untersuchungen von STEIN u. WEINBERG (101) zeigen tatsächlich, daß es postpartual zur Vermehrung ureteraler Muskelfasern kommt. Beträgt beim Erwachsenen die Muskulatur des Ureters etwa 50 % seiner Gesamtmasse, so beim Neugeborenen nur 34 %. Untersuchungen Frühgeborener ergab, daß bis zur 29. Schwangerschaftswoche im Ureter keine signifikante Muskulaturentwicklung zu beobachten war, und das elastische Gewebe erst von der 39. Woche an gebildet wird. Diese protrahierte Entwicklung der ureteralen Gewebefasern führen die Autoren auf die in

utero eingeschränkte Nierenfunktion zurück, und die postpartuale Weiterentwicklung wird durch den Übergang der Niere zu erhöhter exkretorischer Funktion erklärt. Derartige Gewebsreaktionen als Anpassungsreaktionen sind bekannt. Man denke nur an die Muskelhypertrophie des musculus detrusor vesicae bei infravesicalen Hindernissen, oder an die von STEPHENS u. Mitarb. (103) beschriebene Verdichtung der Längsmuskelfasern des intravesicalen Ureters und der Ringmuskulatur im juxtavesicalen Segment bei Blasenhalsobstruktionen.

Es ist aber nicht so, daß alle Kinder mit einer insuffizienten uretero-vesicalen Verbindung geboren werden und die Ausreifung zur Kompetenz sich erst nachträglich vollzieht. So untersuchten LICH u. Mitarb. (63) 26 Neugeborene in den ersten 48 Lebensstunden. Während 25 Kinder weder Reflux noch einen pathologischen Urinbefund hatten, zeigte 1 Kind bei unerklärbaren Harnwegsinfektionen leichten Reflux.

Ungeklärt bleibt die Frage nach der Ursache dieses Muskelmangels. Die Ätiologie ist verschieden denkbar und die möglichen Gründe sollen erwähnt werden:

1) Es kann sich um eine genetisch bedingte Fehlanlage, oder um eine keimplasmatische Schädigung handeln die sich nicht nur auf die ureteralen Muskelfasern beschränken muß. Die rudimentär angelegten Fasern bleiben vom postpartualen Wachstumsprozess unbeeinflusst. Für diese Theorie spricht die von TOBENKIN (110) beschriebene familiäre Häufung, und Refluxfälle, die durch die maturation offenbar unbeeinflusst bleiben (SARGENT 94, PASQUIER u. Mitarb. 84, POLITANO u. Mitarb. 86).

2) Wie bei 1, doch ist die rudimentäre An-

lage durch den Wachstumsprozess beeinflussbar. Für diese Theorie sprechen all die Fälle, die in der Wachstumsphase ausheilen oder sich verbessern.

3) Die Muskulatur ist bei Geburt normal entwickelt, deren Weiterentwicklung aber bei fehlendem Wachstumsreiz gehemmt. Zu denken wäre hier an eine gestörte Nierenfunktion oder eine nervale Dysfunktion.

Diese Ausführungen unterstreichen die Bedeutung des Wachstumsprozesses. Er muß bei der Beurteilung des klinischen Bildes berücksichtigt werden.

Eine weitere klinische Beobachtung ungeklärter Natur vertieft die Problematik um den vesico-ureteralen Reflux. In der Literatur herrscht wohl Einstimmigkeit über die Dominanz des weiblichen Geschlechts unter den Refluxpatienten. In einer Sammelstatistik aller Refluxpatienten erwähnt BETTEX (11) ein Verhältnis von 5:3 = Mädchen:Jungen, und POLITANO u. Mitarb. (86) ein Verhältnis von 4:1 = Mädchen:Jungen. Noch ausgeprägter scheint die Relation unter den Fällen zu sein, die sehr wahrscheinlich zur Gruppe des primären vesico-ureteralen Refluxes gehören, oder wie WILLIAMS u. Mitarb. (118) es ausdrücken: "the female predominance is very much greater in the idiopathic group than in that with complications". GARRETT u. Mitarb. (27) berichten über 44 Patienten mit Reflux aber ohne urethrale Abflußstörung oder neurologische Störung. Unter diesen Patienten waren allein 42 Mädchen. Da Reflux häufig mit Entzündungen der Harnwege kombiniert ist, schuldigt HUTCH (49) die 4mal kürzere weibliche Urethra an. "Hinzu kämen noch die engen anatomischen Beziehungen zu Vagina und Rectum". POLITANO u. Mitarb. (86)

glauben eher an einen grundlegenden Unterschied beider Geschlechter im Bereich des Blasenbodens und Trigonums. Während AMBROSE u. Mitarb. (4) obige Beobachtungen mit der Embryogenese von Ureter und Blase zu erklären versuchen. In einem lateral und cephal verlagerten Orificium mit Reflux sehen sie das Resultat einer ausgedehnten Trennung oder Wanderung der Ureterknospe vom Wolfschen Gang mit einer sekundär mangelhaften oder gar fehlenden Befestigung am Trigonum. Hinzu käme beim weiblichen Geschlecht eine Rückbildung des Wolfschen Gangs mit nachfolgender mangelhafter uretero-trigonaler Fixation.

Entzündungen der Harnwege treten sehr häufig mit Reflux auf. Wie aus der Symptomatologie zu ersehen ist, ist die Pyurie das häufigste Symptom. Halten LICH u. Mitarb. (61) und HOWERTON u. Mitarb. (42) die Infektion "for the inciting factor", so meinen STEPHENS u. Mitarb. (103): "eine Infektion verursache bei normaler uretero-trigonaler Muskulatur keinen Reflux, könne ihn allerdings begünstigen, wenn der Ureter mäßige Grade von Anomalien aufweise". Auch BRUEZIERE (14) schreibt: "die Entzündung ist sekundärer Art, da es zahlreiche Kinder überwiegend weiblichen Geschlechts gibt mit Blasenentzündungen ohne feststellbaren Reflux. Da aber bei Kindern mit Reflux unabstreitbar eine Infektion vorliegt, so erkläre dies nur, daß es eben der Reflux ist, der die Infektion aufrechterhält". Doch soll Reflux nicht unabdingbar mit einer Harnwegsinfektion einhergehen HENDREN (38). Diese Meinungen sind nicht einheitlich und dienen wenig, den Entzündungsfaktor im Rahmen des Krankheitsbildes sinnvoll zu beurteilen. Dennoch seien hier noch einige Überlegungen angebracht. HENDREN (38) erinnert, daß die Nierenschädigung offenbar von der Refluxgröße und einem infizierten Urin abhängig sei. Ein massiver Reflux ohne Infektion führe zur hydrostatischen Nierenschädigung. Dagegen genü-

ge wenig infizierter Urin, um die Niere ganz erheblich zu schädigen. Eine Infektion der Harnwege scheint doch Reflux auslösen zu können, da KJELLBERG u. Mitarb. (52) und HANLEY u. Mitarb. (37) Kinder und Erwachsene beobachteten, die für die Dauer einer Blasenentzündung Reflux hatten, dieser aber nach Sanierung der Infektion verschwand.

Dieser Umriss soll zeigen, in welchen Erscheinungsformen der primäre vesico-ureterale Reflux auftreten kann. Diese Kenntnis ist wichtig für Therapie und Prognose.

K l i n i s c h e S y m p t o m a t o l o g i e

Die frühzeitige Erkennung eines pathologischen Prozesses ist bei einer Krankheit oft von entscheidender Bedeutung. Jede Krankheitseinheit, also ein in seiner Ätiologie begründeter pathologischer Prozess geht mit Krankheitserscheinungen einher, die man Symptome nennt. Diese Krankheitserscheinungen können in den verschiedenen Phasen des Krankheitsprozesses quantitativ und qualitativ verschieden sein. Zwei Faktoren führen zur Diagnose hin. Einmal die subjektiven Beschwerden des Patienten, die besonders im Kindesalter detailliert oft recht mühsam zu erfassen sind, und die objektiven Befunde des Arztes am Patienten, wozu auch apparative und laborative Untersuchungsmethoden zu zählen sind. Die Angaben des Patienten können, selbst wenn sie eine Diagnosestellung nicht erlauben, oft richtungsweisend sein für eine gezielte Untersuchung. Die Diagnose Reflux muß frühzeitig gestellt werden, da dieser Krankheitsprozess beim wachsenden, also kindlichen und jugendlichen Organismus zu Wachstumsstörungen (PALMER und Mitarb. 81) führen kann. Schon aus diesem Grund ist die Kenntnis der Symptomatologie beim Reflux von Bedeutung.

Im Vordergrund der Symptome, die den Patienten zum Arzt führen, stehen kontinuierliche oder rezidivierende Harnwegsinfektionen mit Fieber und Pyurie. So berichteten FAVREAU-ÉTHIER mit Mitarb. (24) die Symptome von 60 Patienten im Alter von einigen Tagen bis 15 Jahren. 91 % der Patienten hatten eine starke Pyurie und 75 % Temperaturstöße. Auch PALMER und Mitarb. (81) nennen Pyurie und unerklärbares Fieber als vorherrschendste Symptome. GARRETT und Mitarb. (27) fanden eine Harnwegsinfektion bei allen Patienten. Und die Beobachtungen von BRUEZIERE (13) decken sich weitgehend mit diesen Literaturangaben. Weitere Beschwerden werden nun in

wechselnder Häufigkeit erwähnt: unklare Bauchschmerzen 45 %, Dysurie und Pollakissurie 40 %, Anorexie 23 %, Nausea und Erbrechen 20 %, verzögerte Gewichtszunahme 18 %, Enuresis 16 % und in 10 % Hämaturie (FAVREAU-ÊTHIER und Mitarb. 24). "Das einzige konstante Symptom beim vesico-ureteralen Reflux äußere sich als Flankenschmerz in der Lendengegend während der Miktion" (HODSON und EDWARDS 41). GARRETT und Mitarb. (27) fanden dieses Symptom in etwa 6 %, und in einer früheren Zusammenstellung (26) in 33 % ihrer Patienten. Wie eingangs schon erwähnt betonen PALMER und Mitarb. das verzögerte Wachstum der Kinder, und STEWART (104) hält für refluxverdächtig die Unfähigkeit dieser Kinder prompt zu urinieren und einen beständigen Urinstrom entsprechend Stärke und Kaliber aufrechtzuerhalten. In einer Sammelstatistik über 319 urologisch abzuklärende Kinder, unter denen sich 91 Refluxfälle fanden, versuchte BETTEX (11) die Häufigkeit der einzelnen Symptome bei allen 319 Patienten in Beziehung zu setzen zu den Refluxfällen. Fand er die Pyurie bei 122 Patienten, so waren darunter 56 Kinder mit Reflux. Das bedeutet aber, daß die Pyurie prozentual gesehen mit Reflux häufiger vorkommt, nämlich in 46 % der Fälle, als in dem urologischen Gesamtkrankengut mit 28,8 %. Reflux und Enuresis war in 12,3 % der Fälle gemeinsam vorhanden, während sie im Gesamtkrankengut 28,5 % betrug. Fand er in seinem Gesamtkrankengut in 9 Fällen einen Flankenschmerz, so konnte er im Gegensatz zu anderen Autoren bei diesen Fällen nie Reflux nachweisen.

Diese beschriebenen Symptome und besonders deren Gegenüberstellung solcher anderer urologischer Affektionen zeigen deutlich, daß dem vesico-ureteralen Reflux kein typisches Symptomenbild, das eine diagnostische Abgrenzung ermöglichen würde zuzuordnen ist. Diese Symptome können damit nur hinweisend sein. Sie schließen andere urologische Affektionen aber nicht aus. Die Sicherstellung der Diagnose muß damit apparativen und laborativen Untersuchungsmethoden überlassen werden.

Untersuchungsmethoden

Verschiedene Untersuchungsmethoden wurden ausgearbeitet um Reflux direkt oder refluxbedingte Organveränderungen zu verifizieren. Die einzelnen Verfahren erfordern einen unterschiedlichen apparativen und zeitlichen Aufwand. Auf diese Einzelheiten soll hier nicht eingegangen werden. Weitaus wichtiger ist die Bedeutung der einzelnen Methode im Rahmen des Krankheitsgeschehens hervorzuheben.

Cystoskopie

Die endoskopische Untersuchung der Blase dient vorwiegend der morphologischen Erfassung der Orificien, des Blasentrigonums und des Blasenhalses. Das normale ureterale Orificium ist eine schlitzförmige Öffnung mit feinen Rändern. Besteht Reflux, so ist das Orificium häufig verzerrt. Es kann offen und mehr rundlicher erscheinen und die Ränder können gerollt sein. Bei stärkerem Refluxgrad kann sich der untere Rand des Orificiums auflösen und die Form eines umgekehrten Hufeisens annehmen. Ist der Refluxgrad noch größer, so ist die Öffnung stark erweitert und es ist möglich, einige cm in den Ureter vorzuschauen. (HENDREN 38). Ein offen stehendes Orificium ist aber keineswegs pathognomonisch für Reflux (GARRETT und Mitarb. 26). Ob diese Bemerkung mit der Beobachtung von HINMAN und Mitarb. (40) in Einklang zu bringen ist, die bei 27 Patienten 33 Ureteren fanden, die nur bei niedrigem, dagegen nicht bei höherem Blasendruck Reflux zuließen, ist nur eine Spekulation. HINMAN und Mitarb. möchten dieses Phänomen mit der Zunahme des Klappenwiderstandes bei intravesicalem Druckanstieg erklären. Ein offen stehendes Orificium bei leerer Harnblase und Reflux nur bei niedrigem, nicht mehr bei höherem intravesicalen Druck wurde zwar noch nie erwähnt, wäre nach der Theorie von TANAGHO und PUGH (107) aber durchaus denkbar.

Ein normal aussehendes Orificium schließt Reflux aber keineswegs aus (GARRETT und Mitarb. 26, BRUEZIERE 14). Letzterer fand unter 37 Patienten mit idiopathischem Reflux nur 9 Golflöcher. Die übrigen Orificien waren morphologisch unauffällig oder zeigten einen länglichen Spalt. Fanden sich aber Golflöcher oder wie BETTEX (11) schreibt: "klaffende Orificien die wie ausgestanzt oder tunneleingangsförmig aussehen", so lässt sich offenbar immer Reflux nachweisen. Dabei klaffen die Orificien umso mehr, je praller die Blase gefüllt ist.
Mit der Cystoskopie kann man aber auch die Lokalisation der Orificien bestimmen. Diese können mehr lateral und cephal lokalisiert sein bei gleichzeitiger Elongation eines Trigonumhornes. Da in solchen Fällen häufig ein verkürztes Segment der Submucosa vorliegt, kann man diese Verkürzung und damit die Dystopie mittels Katheter nachweisen (HENDREN 38). Diese Methode ist besonders günstig bei unklaren Verhältnissen. Bei gesunden Personen sieht man den Katheter eine 5 - 10 mm lange Strecke unter der Blasenmucosa verlaufen, während bei diesen dystopischen Orificien diese Wegstrecke verkürzt ist. Eine laterale und cephale Orificiumlokalisation ist aber nicht obligatorisch für Reflux.Unter 46 Patienten fand BRUEZIERE (14) mehrere Patienten mit Reflux bei offenbar normal gelegenem Orificium. Die Cystoskopie bietet ferner die Möglichkeit eine Blasentrabekulation, Blasenentzündung, Sacculabildung und ein infravesicales Hindernis zu verifizieren, obgleich letzteres nicht immer erfassbar ist (HENDREN 38). Mit Sicherheit kann die Diagnose "Reflux" cystoskopisch nicht gestellt werden, die Methode ist aber zu dessen Nachweis von ergänzender Bedeutung (BETTEX 11).

I n t r a v e n ö s e P y e l o g r a p h i e

Bei der intravenösen Pyelographie wird das injizierte Kontrastmittel nach einer bestimmten Zeit von der Niere ausgeschieden. Dadurch kommt es im Röntgenbild zur Darstellung

der abführenden Harnwege. Diese Methode besitzt den Vorteil, daß keine Instrumente in den Harntrakt eingeführt werden müssen. Ihre Bedeutung zur Refluxdiagnostik ist zweifach. Einmal können die durch den Reflux bedingten Veränderungen der Harnwege objektiviert werden, und durch Messung der Eliminationszeit des Kontrastmittels die Nierenfunktion beurteilt werden. Zur eigentlichen Refluxdiagnostik ist die Ausscheidungsurographie jedoch nicht geeignet, da Nierenbecken und Harnleiter zwangsläufig mit Kontrastmittel angefärbt sind, bevor die Blase überhaupt dargestellt ist (BETTEX). In gewissen Fällen kann Reflux höchstens vermutet, niemals aber bewiesen werden (CHRISTIAENS und Mitarb. 17). Umso wichtiger ist es deshalb, auf die refluxbedingten Harnwegsveränderungen, die mit der Pyelographie erfasst werden hinzuweisen. Solche Harnwegsveränderungen sind Ureterdilatation, Nierenbeckenausweitung, Abstumpfung der Nierenkelche, pyelonephritische Verkleinerung des Nierenparenchyms und das von GARRETT und Mitarb. (26) beschriebene "notch sign", eine wellenförmige Begrenzung des Ureterlumens im Sinne einer segmentalen Ureterektasie. Auch stumme Nieren können als Folgeerscheinung auf einen Reflux hinweisen (BETTEX). HENDREN (38) verweist auf den Vergleich beider Nierenbilder, da das Nierenkelchsystem und Nierenbecken auf der Seite mit Reflux teils stärker mit Kontrastmittel angefüllt ist. Nun schließt aber ein normales Ausscheidungsurogramm Reflux keineswegs aus (CHRISTIAENS und Mitarb. 17). MARSHALL (70) fügt zu obigen Befunden noch als charakteristische Merkmale einen in seinem ganzen Verlauf sichtbaren Harnleiter, eine Hydroureteronephrosis und Kelchwindungen hinzu. Und LEADBETTER (57) beobachtete in einzelnen Fällen Reflux mit Obstruktion an der uretero-pelvic junction. Die zweite Bedeutung der Urographie, die Erfassung der Nierenfunktion betont vor allem HUTCH (45). So sei das Ausmaß der renalen Funktionsstörung bedeutungsvoll für die Behandlungsindikation und die Art der Behandlung, und somit

auch für die Prognose. Außerdem kann nach eingeleiteter Behandlung der Erfolg an der verbesserten Nierenfunktion gut beurteilt werden (GARRETT und Mitarb. 26). So ist das Ausscheidungsurogramm nicht geeignet Reflux direkt darzustellen. Es kann aber hinweisend sein und ergänzend zur Beurteilung der Therapie und Prognose.

Eine weitere Untersuchungsmethode ist die Cystographie. Sie kann verschiedenartig durchgeführt werden. Als Ruhe-Cystographie, verzögerte Cystographie, Miktions-Cysto-urethrographie und Miktions-Cysto-Kinematographie wobei letztere Methode neuerdings mit Blasendruckmessung kombiniert wird.

R u h e C y s t o g r a p h i e

Bei der Ruhe-Cystographie wird die Blase mit Kontrastmittel gefüllt und bei schlaffer Blase werden Röntgenbilder aufgenommen (CAMPBELL 15). Da bei dieser Methode die Blase im Ruhezustand erfasst wird, also bei geringem intravesicalen Druck, ist heutzutage deren Verwendung zur Refluxdiagnostik von untergeordneter Bedeutung, zumal MARTIN und Mitarb. (71) mit einer anderen Methode 50 % mehr Refluxpatienten entdeckten.

V e r z ö g e r t e C y s t o g r a p h i e

Bei der verzögerten Cystographie bleibt das Kontrastmittel 2 - 3 Stunden in der Blase und in Abständen von 15 Minuten werden Röntgenbilder aufgenommen. Diese Methode soll Reflux häufiger aufdecken als die Ruhe-Cystographie (BETTEX). Seitdem aber MALUF (68) bewiesen hat, daß die Blasenschleimhaut fähig ist Kontrastmittel zu resorbieren das dann durch die Nieren wieder ausgeschieden wird, ist diese Untersuchungsmethodik in Frage gestellt. So konnte er bei 2 Patienten mit Ableitung beider Ureteren nach außen,

also ohne Verbindung zwischen Nierenbecken und Harnblase durch Füllung der Blase mit Kontrastmittel ausgezeichnete Pyelogramme erzielen.

M i k t i o n s - C y s t o - U r e t h r o g r a p h i e

Bei dieser Methode wird die mit Kontrastmittel gefüllte Blase vor der Röntgenkassette entleert und so während der Miktion ein Röntgenbild angefertigt. Dadurch kommen Urethra, Harnblase, Ureter und Nierenbecken bei hohem Blasendruck zur Darstellung. Nach BETTEX und HUTCH (45) ist dieses Untersuchungsverfahren die Methode der Wahl. Es ist nicht nur zum Refluxnachweis geeignet, sondern gibt gleichzeitig Aufschluß über den morphologischen Zustand der Harnwege, die Anstiegshöhe der Kontrastsäule und die Restharnmenge. Diese Befunde sind aber auch differentialdiagnostisch wie auch prognostisch von Bedeutung. Die Durchführungsmethoden variieren bei den einzelnen Autoren (BETTEX, LICH und Mitarb. 62, NEY und Mitarb. 80, FAVREAU-ÉTHIER und Mitarb. 24). Ein negativer Befund schließt Reflux aber nicht aus (HENDREN 38). Das liegt teils daran, daß Reflux nicht konstant vorkommt, und während der Miktion teils nur für ein kurzes Zeitintervall. (Siehe HINMAN und Mitarb. 40, MC GOVERN und Mitarb. 73, SUSSET und Mitarb. 105). CHRISTIAENS und Mitarb. (17) raten eine Wiederholung eines negativen Cystogramms bei Verdacht auf Reflux. Bei ihren Untersuchungen fanden sich unter 21 Patienten 2, deren Cystogramme erst beim 2. mal positiv waren. BETTEX empfiehlt 2 Aufnahmen anzufertigen, um die Konstanz eines pathologischen Zustandes nachzuweisen. Seine beschriebene Technik der Miktions-Cysto-Urethrographie muß bezüglich der optimalen Ausbeute angezweifelt werden. Er fertigt die Aufnahmen im liegen an. Da aber LATTIMER mit Mitarb. (56) Patienten beobachteten die Reflux nur beim stehen aber nicht beim liegen hatten, können bei seiner Untersuchungstechnik zweifelsohne Patienten der Diagnostik entgehen.

BETTEX fertigt die Aufnahmen in beiden schrägen Durchmessern an, um Divertikel im Bereich der hinteren Blasenwand zu erfassen. Und eine postmiktionelle Aufnahme soll Restharn darstellen und die pyeloureterale Peristaltik erfassen.

M i k t i o n s - C y s t o - K i n e m a t o g r a p h i e

Bei der Miktions-Cysto-Kinematographie wird der ganze Miktionsvorgang verfilmt. Die dabei beteiligten Organe werden nicht nur morphologisch, sondern auch funktionell erfasst. Die beschriebenen Methoden sind zu finden bei KING und Mitarb. (51), BENJAMIN und Mitarb. (10) und GARRETT und Mitarb. (26). Nach HENDREN (38) ist diese Methode zur Refluxdiagnostik am besten geeignet. Zwei Projektionsrichtungen werden bevorzugt: die AP-Aufnahme zur Darstellung von Reflux, und die seitliche Aufnahme um die Weite des Blasenhalses und die Konfiguration der Urethra zu erfassen. So ist auch diese Methode differentialdiagnostisch bedeutsam, da Ausflusshindernisse verifiziert oder ausgeschlossen werden können. Und die Beurteilung der Ureterperistaltik ermöglicht eine prognostische Aussage, da nach LATTIMER und Mitarb. (56) die Prognose bei fehlender Peristaltik wesentlich schlechter ist als bei normaler. Die Strahlenbelastung soll gut doppelt so groß sein wie beim intravenösen Pyelogramm (WEBSTER 114). Neuerdings wird die Kinematographie mit Blasendruckmessungen kombiniert (HINMAN und Mitarb. 40), da klinische Beobachtungen auf eine Parallele zwischen dem Blasendruck bei dem es zum Reflux kommt, und der Schwere des Krankheitsbildes hinweisen (LATTIMER und Mitarb. 56).

R a d i o i s o t o p e n

Reflux kann auch mittels Radioisotopen nachgewiesen werden.

Dazu wird die Harnblase langsam mit einer radioaktiven Lösung von Rosebengal I 131 oder Diodrast I 131 gefüllt. Ein über den Nierenlogen angebrachtes Messgerät registriert die Impulse, die von der radioaktiven Flüssigkeit der Harnblase emitiert werden (WINTER 119). Bei Reflux kommt es zur Distanzverkürzung zwischen der radioaktiven Flüssigkeit und dem Messgerät wodurch die registrierte Impulszahl zunimmt. Fließt dagegen der Urin mit der radioaktiven Substanz nach außen ab, so verringert sich die Zahl der in der Zeiteinheit registrierten Impulse. Die Vermutung von LATTIMER mit dieser Methode die Refluxgröße feststellen zu können, scheinen die Versuche von APPERSON und Mitarb. (5) zu bestätigen. Sie fertigten nicht nur ein radioaktives Cystogramm an, sondern verbanden diese Messung gleichzeitig mit Blasendruckmessungen und Röntgenaufnahmen. So war die gemessene Radioaktivität über jener Nierenloge am stärksten, deren Nierenbecken und Ureter im Röntgenbild die stärkere Kontrastmittelfüllung zeigte und Reflux bei niedrigem Blasendruck auftrat, als auf der Gegenseite mit geringerer Aktivität und geringerer Schattendichte. Zur Refluxdiagnostik scheint die Methode aber nicht empfindlich genug zu sein. So versagte sie in über 40 % der untersuchten gesicherten Refluxfälle und zwar besonders dann, wenn das Refluxausmaß gering war. Die Strahlenbelastung der der Organismus ausgesetzt ist, soll jedoch geringer sein als bei einer Miktions-Cysto-Urethrographie (BETTEX).

F a r b s t o f f m e t h o d e

Dieses Untersuchungsverfahren, das ohne radioaktive Strahlung durchgeführt wird, wurde von AMAR (2) angegeben. Durch einen Urethrakatheter wird Blauflüssigkeit in die Blase gebracht. Der Patient wird aufgefordert zu urinieren und die Blase sofort cystoskopisch untersucht. Dabei wird das Orificium nach etwaigem Efflux von Farb-

stoff beobachtet. Kommt es bei der Blasenfüllung oder Miktion zum Reflux, so fließt der Farbstoff nachträglich, sobald es die Druckverhältnisse in der Blase zulassen aus dem Ureter in die Blase zurück, wobei die Effluxdauer der Refluxgröße entsprechend variiert. AMAR konnte mit dieser Methode bei 18 Patienten 17 mal Reflux verifizieren.

Double Micturition Test

Der double micturition test wurde 1956 von STEPHENS (102) angegeben. Dieser Test ist dann positiv, wenn der Patient nach der Miktion 2 Minuten später wieder urinieren kann. "Bei Ausschluß einer Blasenhalsobstruktion und unter der Vorraussetzung, daß die Blase bei der ersten Miktion ganz entleert wurde wäre es wahrscheinlich, daß der Urin bei der zweiten Miktion jener ist, der zuvor in die Ureteren zurückfloss" (STANSFELD und Mitarb. 100). Eine gesicherte Refluxdiagnostik lässt dieser Test allerdings nicht zu. Ein positives Ergebnis soll aber ein Hinweis sein, gezielte Untersuchungsmethoden anzuwenden.

Nierenleeraufnahme

Die Nierenleeraufnahme ist keineswegs geeignet Reflux darzustellen, dafür können refluxbedingte Veränderungen der Nierengröße und des Nierenumrisses erkannt werden. Diese Änderungen der Nierengestalt sind der morphologisch, makroskopische Ausdruck einer Hydronephrose, chronischer Pyelonephritis und atrophischer chronischer Pyelonephritis. So können bei beidseitiger Atrophie beide Nieren verkleinert sein, während bei einseitiger die gesunde Niere sogar kompensatorisch hypertrophisch sein kann (HUTCH 48). Und WILLIAMS (117) verweist auf den teils vorhandenen unregelmäßigen Nierenumriss.

Die erwähnten Untersuchungsmethoden sind von unterschiedlicher diagnostischer, differentialdiagnostischer Bedeutung, teils auch unentbehrlich für die Entscheidung der therapeutischen Intervention und zur prognostischen Aussage. Der Aussagewert der einzelnen Methode wird noch ersichtlicher, wenn man die refluxbedingten Harnwegs- und Nierenveränderungen, die anschließend aufgezeichnet sind, kennt. Zur differentialdiagnostischen Abklärung kommt der Cystoskopie neuerdings zweifelsohne eine größere Bedeutung zu als bisher. Nur damit ist es möglich, die für den primären Reflux charakteristischen Veränderungen am Blasenboden morphologisch zu erfassen. Allerdings ist eine gesicherte Differentialdiagnostik weder mit der Cystoskopie noch mit den anderen Methoden möglich. Die Diagnose kann allenfalls vermutet werden. Allein beweisend ist die muskuläre Biopsie.

Komplikationen

Die Komplikationen die durch einen pathologischen Prozess hervorgerufen werden sind mitbestimmend für Therapie und Prognose. Sie müssen im Einzelfall genau gekannt werden, um die Indikation zum therapeutischen Eingriff klarzustellen. Charakteristisch ist für den primären vesico-ureteralen Reflux die gestörte Urodynamik. Durch den Rückfluss von Urin in Ureter und Nierenbecken sind es die der Blase vorgeschalteten Organe, die in Mitleidenschaft gezogen werden.

Wie schon ausgeführt konnte GRUBER 1930 nach Zerstörung der uretero-vesicalen Verbindung an Hunden Reflux demonstrieren und beobachten, wie sich nach einigen Monaten Hydroureter und Hydronephrose bildeten. Ureterdilatation und Nierenbeckenausweitung scheinen aber nicht die einzigen refluxbedingten Organveränderungen zu sein. So machte ATHERTON (6) darauf aufmerksam, daß der vesico-ureterale Reflux nicht nur durch Hydroureter und Hydronephrose, sondern auch durch eine chronische Pyelonephritis kompliziert war. Diese klinische Beobachtung wurde von SOMMER (99) experimentell bestätigt. Eine Ureterdilatation scheint aber bei refluxbedingten Nierenaffektionen keineswegs obligat zu sein, zumal HODSON und Mitarb. (41) Reflux und Schrumpfniere ohne nennenswerte Ureterdilatation beobachteten.

Ureter und Niere sind also die Organe, die durch den Reflux verändert werden können, und es stellt sich die Frage, bis zu welchem Ausmaß morphologische und funktionelle Änderungen auftreten und wieweit diese Änderungen Aufschluß vermitteln über die Refluxgröße und die Schwere des Krankheitsbildes.

In seinen klassischen Experimenten fand GRUBER eine Parallele zwischen der Refluxgröße und dem Grad der Ureter- und Nierenbeckenausweitung, und SCOTT (97) hat in monatelangen Beobachtungen an Hunden mit jatrogenem Reflux die funktionellen Ureterveränderungen studiert. Die folgenden Ergebnisse zeigen die gefundenen Beziehungen zwischen den Kontraktionswellen des Ureters, dem refluxbedingten Ureterdruck und dem Blasendruck. War die uretero-vesicale Verbindung intakt, so war die Ureterperistaltik bei leerer Harnblase unauffällig. Füllte sich die Blase, so kam es zu einer sichtlichen Steigerung der Ureterperistaltik hinsichtlich Kontraktionsamplitude und Frequenz. Der Ureterdruck blieb konstant und änderte sich nicht beim Anstieg des Blasendrucks. War die uretero-vesicale Verbindung aber insuffizient und es kam zum Reflux, so stieg bei steigendem Blasendruck auch der Druck im Ureter an, und die eben beschriebene peristaltische Aktivität während der Blasenfüllung dauerte nur sehr kurze Zeit und kam bald ganz zum Stillstand. Nach Entleerung der Harnblase trat die Ureterperistaltik in üblicher Form wieder auf. Die Ureteren mit Reflux und den beschriebenen funktionellen Abweichungen schienen in ihrem unteren Drittel erweitert zu sein. Nach DE LUCA und Mitarb. (65) sollen aber auch entzündliche Reize die Ureterperistaltik aufheben können. Diese Beobachtungen von SCOTT werden durch Experimente von MELICK und Mitarb. (78) ergänzt. Sie fanden Beziehungen zwischen der Refluxgröße, der Ureterdilatation und dem durch Ureterperistaltik erzeugten Ureterdruck. So waren stark dilatierte Ureteren bei hohem Refluxgrad nicht mehr oder kaum mehr fähig mittels peristaltischen Kontraktionen im Ureter Druck zu erzeugen. Solche mit geringerer Dilatation erzeugten einen mäßig erniedrigten Ureterdruck, und solche ohne Ureter- und Nierenbeckenausweitung erzeugten einen normalen Druck.

Aus diesen Experimenten, die mit den klinischen Beobachtungen von BETTEX übereinstimmen ist zu entnehmen, daß eine wirksame Ureterperistaltik, die wiederum von der Ureterdilatation abhängig ist, einen guten Abwehrmechanismus gegen schon erfolgten Reflux darstellt.
In seinen klinischen Untersuchungen sah er, wie bei dilatierten Ureteren das Kontrastmittel in 87 % aller Fälle das Nierenbecken erreichte, während bei schlanken Ureteren das Nierenbecken nur in 46 % dargestellt wurde.
So teilt er die verschiedenen Verformungstypen des Ureters in 3 Gruppen ein:

1) Ist das Ureterlumen nicht erweitert, so wird die Refluxkontrastsäule durch die Peristaltik sofort unterbrochen oder fragmentiert, sodaß das Kontrastmittel das Nierenbecken entweder nicht erreicht oder aus diesem sofort wieder entleert wird.

2) Ist das Ureterlumen erweitert, so wird ebenfalls eine kräftige Peristaltik beobachtet die das Ureterlumen aber nicht ganz verschließt. Trotzdem aber reicht die Kontrastsäule wenigstens für die Dauer des erhöhten Blasendruckes bis zum Nierenbecken.

3) Bei dilatierten Ureteren kann die Peristaltik auch völlig aufgehoben sein. Solche Ureteren lassen sich beim Reflux reaktionslos füllen.

Neben den Ureteren sind es aber vorwiegend die Nierenschädigungen die das Krankheitsbild beherrschen. Drei Erscheinungsformen sind bekannt. Die Hydronephrose die 1926 schon von SARGENT (93) beschrieben wurde, die chronisch pyelonephritische und die atrophisch chronisch pyelonephritische Nierenaffektion.

MC GOVERN und Mitarb. (73) konnten 43 Refluxpatienten 6 Monate lang beobachten und feststellen, wie sich die Nierenbecken mehr und mehr hydronephrotisch ausweiteten und die oberen Harnwege zusehends dilatierten. So scheint der klinische Beweis erbracht zu sein, daß der vesico-ureterale Reflux beim Menschen zur Dilatation, ja zur progressiven Dilatation der oberen Harnwege führt. Chronisch pyelonephritische Nierenveränderungen als Folgeerscheinung des vesico-ureteralen Refluxes wurden von HUTCH und Mitarb. (48) beschrieben. Ihre cinefluoroskopisch gestellten Diagnosen wurden nach Nephrektomie histologisch bestätigt. 4 der 14 Patienten litten schon an Hypertonie und 3 an Urämie. Auch HODSON und EDWARDS (41) berichteten über 20 Patienten mit Reflux und chronischer Pyelonephritis. Davon hatten 8 bereits eine Hypertonie und 9 erhöhte Blutstickstoffwerte. Die Diagnose wurde histologisch nach Nephrektomie gesichert.

Dieser chronischen Pyelonephritis steht die atrophisch chronische Pyelonephritis gegenüber. KJELLBERG, ERICSON und RUDHE (52) fanden bei Kindern diese Form der Nierenschädigung zusammen mit Reflux. Unter 99 Patienten mit Reflux waren 18 mit ein- oder beidseitiger hypoplastischer Niere. HINMAN und HUTCH (39), HODSON und EDWARDS (41), GROSS und SANDERSON (32) beobachteten diese Form der Nierenschädigung nicht nur bei Kindern, sondern auch bei Erwachsenen.

T h e r a p i e

Die refluxbedingten Komplikationen zwingen frühzeitig in den pathologischen Prozess einzugreifen. Der Eingriff ist konservativ und operativ möglich. Da aber beim primären vesico-ureteralen Reflux letztlich die Ätiologie unbekannt ist, ist nur eine symptomatische, keine causale Therapie möglich. Die Entscheidung über die therapeutische Intervention wird bestimmt durch die Gesamtschau aller im Kapitel "Klinik" erwähnten Faktoren. Da aber diese Faktoren teils unbekannt sind, teils mühsam zu beurteilen, ist die in der Literatur herrschende unpräzise therapeutische Indikation verständlich.

Der größte Teil der Patienten lässt sich in 2 Gruppen einordnen. Patienten der ersten Gruppe zeigen keine fassbaren Nierenveränderungen und keine den ganzen Ureter betreffende Dilatation. Diese Patienten werden primär konservativ behandelt. Die Patienten der anderen Gruppe haben Reflux bei niedrigem Blasendruck, mehr oder weniger stark dilatierte Ureteren bei verminderter bis aufgehobener Peristaltik und Nierenschädigung. Eine konservative Behandlung scheint hier wenig erfolgversprechend zu sein.

Die praktizierten konservativen Behandlungsmethoden beschränken sich auf eine gezielte chemotherapeutische Langzeitbehandlung, gehäufte Miktionen und den von LATTIMER und Mitarb. (56) bevorzugten Urethradilatationen. Führt diese Behandlung nicht zum gewünschten Erfolg, so ist eine Anti-Refluxoperation vorzunehmen. GARRETT und Mitarb. (27) empfehlen dann eine Operation, wenn die Infektion nicht wenigstens für die Dauer eines Jahres eliminiert werden kann, und vergleichende Pyelogramme einen progredienten Schaden im oberen Harntrakt aufweisen. WILLIAMS (118) schließt sich dieser Indikation weitgehend an. HUTCH (45) hält eine Operation dann für indiziert, wenn der Ureter in seinem ganzen Verlauf dilatiert ist, und die konservative Behandlung zur Verschlechterung der

Nierenfunktion führt.

Der Sinn einer Anti-Refluxoperation besteht darin, die Niere vor weiterer Schädigung zu schützen. Ein dilatierter Ureter kann in vielen Fällen sein ursprüngliches Kaliber und seine Funktion zurückgewinnen. Um diesen Rückbildungsprozess zu beschleunigen und zu erleichtern rät BRUEZIERE (13/14) bei stark dilatierten Ureteren zunächst eine hohe cutane Ureterostomie anzufertigen mit sekundärem Verschluß und Anti-Refluxoperation. Verschiedenste Operationsmethoden wurden angegeben und werden praktiziert (POLITANO-LEADBETTER 85, GRÉGOIR 31, HUTCH 43, PAQUIN 82). Die Erfolgsquoten schwanken zwischen 82 % (BETTEX bei nur 62 Op.!) und 80 % (MC GOVERN und MARSHALL 72).

So ist der vesico-ureterale Reflux ein ernsthaftes Problem. Die frühzeitige Diagnosestellung und rechtzeitige und richtige Behandlung sind maßgebend zur Verhütung von Nierenschäden. Das Krankheitsbild sollte deshalb nicht nur dem Urologen, sondern besonders den Pädiatern und jedem praktisch tätigen Arzt bekannt sein.

Zusammenfassung

Der vesico-ureterale Reflux lässt sich der Ätiologie entsprechend aufgliedern in einen primären und sekundären. Während beim sekundären vesico-ureteralen Reflux neurologische Störungen, Blasentrabekulation, Blasenhalsobstruktion und Urethraeinengung mit Erhöhung des intravesicalen Drucks als ätiologische Faktoren in Betracht kommen, liegt beim primären vesico-ureteralen Reflux eine primäre Insuffizienz der ureterovesicalen Verbindung vor. Der wirksame Verschluß dieser ureterovesicalen Verbindung bei der Miktion verhindert normalerweis den Rückfluss von Urin in die Ureteren. Verschluß erfolgt durch aktive Kontraktion jener Muskelfasern, die vom caudalen Ureterabschnitt in einer gesonderten Anordnung sich über das Blasentrigonum hinweg zum Blasenhals erstrecken und in ihrer Funktion durch die gleichzeitige Kontraktion des musculus detrusor vesicae wirksam unterstützt werden. Durch diese Muskelkontraktion muß das ureterale Orificium so dicht verschlossen werden, daß bei der Miktion ein Druckausgleich zwischen Harnblase und Ureter nicht möglich ist. Ist nun dieser Verschlußmechanismus unwirksam so erfolgt Reflux, dessen Ausmaß weitgehend abhängig ist von der Größe der Klappeninsuffizienz und dem vorherrschenden Blasendruck.

Als morphologisches Substrat einer insuffizienten ureterovesicalen Verbindung findet sich ein Mangel an Muskelfasern. Dieser kann objektiviert werden durch Resektion und histologische Untersuchung eines orificiumnahen Trigonumareals. Die funktionelle Störung lässt sich intra vitam durch Reizung des Trigonums nachweisen. Dies sind damit auch gleichzeitig die einzigen beweisenden diagnostischen Möglichkeiten. Herkömmliche Untersuchungsmethoden wie Cystoskopie, Miktions-Cysto-Urethrographie, Kinematographie beschränken

sich darauf, verdächtige Veränderungen zu erfassen, oder andere ätiologische Möglichkeiten auszuschließen. Für eine gezielte Differentialdiagnostik sind sie aber von untergeordneter Bedeutung. Durch die häufig morphologisch veränderten Orificien, die Verkürzung des submucösen Segmentes und die cephale und laterale Orificiumlokalisation kommt der Cystoskopie noch die größte differentialdiagnostische Bedeutung zu, obgleich die genannten Befunde nicht obligat sind. Die Frage nach der Ätiologie dieses Muskelmangels muß unbeantwortet bleiben. Bisherige klinische und experimentelle Befunde lassen noch an keine denkbare Genese denken. Künftige klinische Untersuchungen sollten unter Berücksichtigung aller in Betracht kommender Parameter gezielter ausgeführt werden. Eine exakte Beurteilung des Krankheitsbildes ist unerlässlich für Therapie und Prognose. Die Diagnose allein rechtfertigt noch kein therapeutisches Vorgehen oder eine prognostische Aussage. Die Refluxgröße bei entsprechendem Blasendruck erlaubt Rückschlüsse auf die Größe der Klappeninsuffizienz. Und eine vorhandene Nierenschädigung ist ein Maß für die Schwere der Krankheit. Das Alter des Patienten gibt Auskunft über die Möglichkeit einer noch zu erwartenden Regeneration. Die auffallende Dominanz des weiblichen Geschlechts ist noch ungeklärt. Die hierüber aufgestellten Spekulationen sind sehr divergent. Der primäre vesico-ureterale Reflux kann zweifach behandelt werden - konservativ und operativ. Die konservative Behandlung bleibt letztlich nur "leichteren" Fällen vorbehalten, also bei geringer Refluxgröße und mäßiger Nierenschädigung. Sie stützt sich im wesentlichen auf die Elimination einer vorhandenen Entzündung und die Senkung des Blasenmiktionsdrucks, was durch Antibiotikas, Urethradilatation und gehäufte Miktionen erreicht werden kann. Führen diese Maßnahmen die längere Zeit konsequent durchzuführen sind nicht zum objektivierbaren Erfolg, so ist, besonders bei

Verschlechterung des Zustandes die operative Behandlung die Methode der Wahl. Sie ist eine symptomatische, keine causale Therapie. Das liegt daran, daß die geforderten anatomischen Verhältnisse nicht operativ rekonstruiert werden können. Die angegebenen Operationsmethoden sind mannigfaltig. Bei starker Ureterdilatation bewährte sich als Zusatzoperation die hohe cutane Ureterostomie mit sekundärem Verschluß und Anti-Refluxoperation. So kann die Rückbildung des dilatierten Ureters beschleunigt werden. Nach jeder therapeutischen Intervention müssen die Patienten längere Zeit überwacht werden, da eine ausgesprochene Rezidivfreudigkeit besteht.

Literaturverzeichnis

1) Alken, C.E. und V.W. Dix, H.M. Weyrauch, E. Wildbolz:
Handbuch der Urologie Band XII, Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg (1960)

2) Amar, A.D.:
Demonstration of vesicoureteral reflux without radiation exposure
J. Urol. 92, (1964) 286 - 288

3) Ambrose, S.S. und W.P. Nicolson:
Vesicoureteral reflux secondary to anomalies of the ureterovesical junction: management and results
J. Urol. 87, (1962) 695 - 700

4) Ambrose, S.S. und W.P. Nicolson:
Ureteral reflux in duplicated ureters
J. Urol. 92, (1964) 439 - 443

5) Apperson, J.W. und H. Atkins, R. Fleming:
The value of the isotope cystogram in determing pressure and volume at which ureteral reflux occurs
J. Urol. 89, (1963) 405 - 413

6) Atherton, L.D. und L. Atherton:
Problems of infection of the urinary tract in children, with reference to ureterovesical reflux
J. int. Coll. Surg. 28, (1957) 276 - 282

7) Auer, J. und L.D. Seager:
Experimental local bladder edema causing urine reflux into ureter and kidney
J. exp. Med. 66, (1937) 741

8) Begg, R.C.:
Physiological variations in pyelograms commonly

interpreted as pathological
Brit. J. Urol. 18, (1946) 176 - 188

9) Bell, C. in M.B. Wesson:
Anatomical, embryological and physiological studies of the trigone and neck of the bladder
J. Urol. 4, (1920) 279 - 306

10) Benjamin, J.A. und F.T. Joint, G.H. Ramsay, J.S. Watson, S. Weinberg, W.W. Scott:
Cinefluorographic studies of bladder and urethral function in human and dog
J. Urol. 73, (1955) 525 - 535

11) Bettex, M:
Über den vesiko-ureteralen Reflux beim Säugling und Kind
Verlag Hans Huber Bern und Stuttgart (1965)

12) Boyarsky, S. und J. Martinez:
Ureteral peristaltic pressures in dogs with changing urine flows
J. Urol. 87, (1962) 25 - 32

13) Brueziere, J.:
Le reflux vésico-urétéral chez l'enfant et le nourrisson
Concours méd. 85, (1963) 3343 - 3350

14) Brueziere, J.:
Le reflux vésico-urétéral chez l'enfant et le nourrisson (á propos de 70 observations)
J. Urol. Néphrol 71 (1965) 141 - 168

15) Campbell, M.:
Cystography in infancy and in childhood
Amer. J. Dis. Child. 39, (1930) 386 - 402

16) Campbell, M.:
Urology
W. B. Saunders Company Philadelphia-London (1963)

17) Christiaens, L. und L. Wemeau, G. Defrance, B. Gaudier, O. Fovet-Poingt:
Le reflux vésico-urétéral chez l'enfant
Ann. Chir. Infant. 5, (1964) 7 - 13

18) Cooper, E.R.A.:
Human Histology
H. K. Lewis and Co. London (1948) 258

19) Cunningham, D.:
Text-book of anatomy
William Wood and Co. New York (1925)

20) Eisendraht, D.N. und H. Katz, J.M. Gl sser:
Bladder reflux. A clinical and experimental study
J. Amer. med. Assoc. 85, (1925) 1121 - 1123

21) Elliot, T.R.:
The innervation of bladder and urethra
J. Physiol. London 35, (1907) 367

22) Ellis, G.V. in M.B. Wesson:
Anatomical, embryological and physiological studies of the trigone and neck of the bladder
J. Urol. 4, (1920) 279 - 306

23) Fabricius-Moller, J.:
Pyelo-ureterocystografi ved medfodt urinvejslidelse hos born
Ugeskr. Loeg. 91, (1929) 802

24) Favreau-Éthier, M. und H. Grégoire, G. Robillard:
Aspects cliniques du reflux vésico-urétéral chez

l'enfant
Un. méd. Can. 92, (1963) 650 - 653

25) Fuchs, F.:
Die Hydromechanik der Niere. Anatomische und experimentelle Grundlagen, biologische und klinische Bedeutung
Z. Urol. Chir. 33, (1931) 1 - 144

26) Garrett, R.A. und R.K. Rhamy, J.R. Carr:
Non-obstructive vesicoureteral regurgitation
J. Urol. 87, (1962) 350 - 354

27) Garrett, R.A. und R.K. Rhamy, D. Newman:
Management of non-obstructive vesicoureteral reflux
J. Urol. 90, (1963) 167 - 171

28) Graves, R.C. und L.M. Davidoff:
Studies on the ureter and bladder with especial reference to regurgitation of the vesical contents
J. Urol. 10, (1923) 185 - 228

29) Graves, R.C. und L.M. Davidoff:
Studies on the ureter and bladder with especial reference to regurgitation of the vesical contents
J. Urol. 12, (1924) 93 - 103

30) Graves, R.C. und L.M. Davidoff:
Studies on the ureter and bladder with especial reference to regurgitation of the vesical contents
J. Urol. 14, (1925) 1 - 17

31) Grégoir, W.:
Le reflux vésico-urétéral congénital
Acta. urol. Belg. 30, (1962) 286 - 300

32) Gross, K.E. und S.S. Sanderson:
Cineurethrography and voiding cinecystography with

special attention to vesico-ureteral reflux
Radiology 77, (1961) 573 - 585

33) Gruber, C.M.:
A comparative study of the intravesical ureters (uretero-vesical valves) in man and in experimental animals
J. Urol. 21, (1929) 567 - 581

34) Gruber, C.M.:
The uretero-vesical valve
J. Urol. 22, (1929) 275 - 292

35) Gruber, C.M.:
The function of the uretero-vesical valve and the experimental production of hydroureters without obstruction
J. Urol. 23, (1930) 161 - 179

36) Hagner, F.R.:
Regurgitation of fluid from the bladder to the kidney during ureteral catheterization
Surg. Gynec. Obstet. 15, (1912) 510 - 511

37) Hanley, H.G. und I. Thompson in J.A. Hutch:
The role of the uretero-vesical junction in the natural history of pyelonephritis
J. Urol. 88, (1962) 354 - 362

38) Hendren, W.H.:
Vesicoureteral reflux and pyelonephritis in childhood
Postgrad. Med. 37, (1965) 529 - 538

39) Hinman, F. und J.A. Hutch:
Atrophic pyelonephritis from ureteral reflux without obstructive signs. (reflux pyelonephritis)
J. Urol. 87, (1962) 230 - 242

40) Hinman, F. und E.R. Miller, J.A. Hutch, M.D. Gainey, C.E. Cox, R.B. Goodfriend, S. Marshall:
Low pressure reflux: Relation of vesicoureteral reflux to intravesical pressure
J. Urol. 88, (1963) 758 - 765

41) Hodson, C.J. und D. Edwards:
Chronic pyelonephritis and vesico-ureteric reflux
Clin. Radiol. 11, (1960) 219 - 231

42) Howerton, L.W. und R.Jr. Lich:
The cause and correction of ureteral reflux
J. Urol. 89, (1963) 672 - 675

43) Hutch, J.A.:
Vesico-ureteral reflux in the paraplegic: cause and correction
J. Urol. 68, (1952) 457 - 467

44) Hutch, J.A. und R.G. Bunge, R.H. Flocks:
Vesico-ureteral reflux in children
J. Urol. 74, (1955) 607 - 620

45) Hutch, J.A.:
In "Panel on ureteral reflux in children"
J. Urol. 85, (1961) 119 - 144

46) Hutch, J.A. und R.D. Ayres, G.S. Loquvam:
The bladder musculature with special reference to the ureterovesical junction
J. Urol. 85, (1961) 531 - 539

47) Hutch, J.A.:
Theory of maturation of the intravesical ureter
J. Urol. 86, (1961) 534 - 538

48) Hutch, J.A. und F. Hinman, E.R. Miller:

Reflux as a cause of hydronephrosis and chronic pyelonephritis
J. Urol. 88, (1962) 169 - 175

49) Hutch, J.A.:
The role of the ureterovesical junction in the natural history of pyelonephritis
J. Urol. 88, (1962) 354 - 362

50) Johnston, J.H.:
Vesicoureteral reflux: its anatomic mechanism, causation, effects and treatment in the child
Year book med. Publishers inc. Chicago 1
(1962/63) 246 - 247

51) King, L.R. und Z.H. Mellius, W.W. Scott:
Radiographic evaluation of the bladder neck in childhood
J. Urol. 91, (1964) 52 - 57

52) Kjellberg, S.R. und N.O. Ericson, U. Rudhe:
The lower urinary tract in childhood
The year book Pub. inc. édit. Chicago (1957)

53) Kuntz, A.:
The autonomic nervous system
Lea and Febinger Philadelphia (1945)

54) Langworthy, O.R. und L.C. Kolb:
Histological changes in the vesical muscle following injury of the peripheral innervation
Anat. Rec. 71, (1938) 249

55) Langworthy, O.R. und L.C. Kolb, L.G. Lewis:
Physiology of micturation. Experimental and clinical studies with suggestions as to diagnosis and treatment
The Williams and Wilkins Co. Baltimore (1940)

56) Lattimer, J.K. und J.W. Apperson, D.M. Gleason,

D. Baker, S.S. Fleming:
The pressure at which reflux occurs, an important indicator of prognosis and treatment
J. Urol. 89, (1963) 395 - 403

57) Leadbetter, W.F.:
In "Panel on ureteral reflux in children"
J. Urol. 85, (1961) 119 - 144

58) Learmonth, J.R.:
A contribution to the neurophysiology of the urinary bladder in man
Brain 54, (1931) 147

59) Leibowitz, S. in A.J.Jr. Paquin, V.F. Marshall, J.H. Mc Govern:
The megacystic syndrom
J. Urol. 83, (1960) 634 - 646

60) Lewis, L.G.:
Dysfunction from lesions of the cauda equina
Sth. M. J. 34, (1941) 823

61) Lich, R.JR. und L.W. Howerton, L.A. Davis:
Ureteral reflux. Its significance and correction
Sth. M. J. 55, (1962) 633 - 635

62) Lich, R.JR. und L.W. Howerton, L.A. Davis:
Vesicourethrography
J. Urol. 85, (1961) 396 - 397

63) Lich, R.JR. und L.W. Howerton, L.S. Goode, L.A. Davis:
The ureterovesical junction of the newsborn
J. Urol. 92, (1964) 436 - 438

64) Lowsley, O.S. und T.J. Kirwin:
Clinical urology
The Williams and Wilkins Co. Baltimore Vol. II
(1956)

65) Luca de, F.G. und O. Swenson, B. Smyth:
The effect of chronic mechanical obstruction on ureteral peristalsis
J. Urol. 85, (1961) 497 - 501

66) Macht, D.I.:
A contribution to the physiology of the ureter and the vas deferens
J. Urol. 1, (1917) 97 - 111

67) Maier, R. in O.S. Lowsley, T.S. Kirwin:
Clinical urology
The Williams and Wilkins Co. Baltimore Vol. II (1956)

68) Maluf, N.S.R.:
Further studies on absorption through the human bladder
J. Urol. 73, (1955) 830 - 835

69) Marshall, V.F.:
In "Panel on ureteral reflux in children"
J. Urol. 85, (1961) 119 - 144

70) Marshall, F.C.:
Excretory urographic changes in children which suggest occurrence of reflux
J. Urol. 87, (1962) 681 - 687

71) Martin St., E.C. und J.H. Campbell, C.M. Pasquier:
Cystography in children
J. Urol. 75, (1956) 151 - 159

72) Mc Govern, J.H. und V.F. Marshall:
Reimplantation of ureters in children
Surg. Gynec. Obstet. 114, (1962) 143 - 154

73) Mc Govern, J.H. und V.F. Marshall, A.J. Paquin:
Vesico-ureteral regurgitation in children
J. Urol. 83, (1960) 122 - 149

74) Melick, W.F. und J.J. Naryka:
Pressure studies of the normal and abnormal ureter in children by means of the strain gauge
J. Urol. 83, (1960) 267 - 276

75) Melick, W.F. und J.J. Naryka, J.H. Schmidt:
Experimental studies of ureteral peristaltic patterns in the pig: 1) Similarity of pig and human ureter and bladder physiology
J. Urol. 85, (1960) 145 - 148

76) Melick, W.F. und J.J. Naryka, J.H. Schmidt:
Experimental studies of ureteral peristaltic patterns in the pig: 2) Myogenic activity of the pig ureter
J. Urol. 86, (1961) 46 - 50

77) Melick, W.F. und A.E. Brodeur, D.N. Karellos:
A suggested classification of ureteral reflux and suggested treatment based on cineradiographic findings and simultaneous pressure recordings by means of the strain gauge
J. Urol. 88, (1962) 35 - 37

78) Melick, W.F. und A.E. Brodeur, D.N. Karellos, J.J. Naryka:
Abnormal hydrodynamics of the bladder and ureters as a cause of ureteral reflux
J. Urol. 88, (1962) 38 - 41

79) Murnaghan, G.F.:
Experimental investigation of the dynamics of the normal and dilated ureter
Brit. J. Urol. 29, (1957) 403 - 409

80) Ney, C. und J. Duff:
Cysto-urethrography: its role in diagnosis of neurogenic bladder
J. Urol. 63, (1950) 640 - 652

81) Palmer, J.G. und D.R. Rooney:
Vesicoureteral reflux in children
Year book med. Publishers inc. Chicago 1
(1961/62) 234

82) Paquin, A.J.Jr.:
Ureterovesical anastomosis: the description and evaluation of technique
J. Urol. 82, (1959) 573 - 583

83) Paquin, A.J.Jr. und V.F. Marshall, J.H. Mc Govern:
The megacystic syndrome
J. Urol. 83, (1960) 634 - 646

84) Pasquier, C.M.JR. und E.C.St. Martin, J.H. Campbell, W.L. Geissler:
Reflux - a five year survey
Sth. med. J. 55, (1962) 972 - 974

85) Politano, V.A. und W.F. Leadbetter:
An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux
J. Urol. 79, (1958) 932 - 941

86) Politano, V.A. und J.M. Harper:
Experiences and results with conservative management of vesicoureteral reflux
J. Urol. 92, (1964) 445 - 447

87) Pozzi, S.:
Ureterverletzung bei Laparatomie
Zentralb. f. Gynäk. 17, (1893) 97 - 99

88) Prather, G.C.:
Vesico-ureteral reflux. Report of case cured by operation
J. Urol. 52, (1944) 437 - 447

89) Rauber-Kopsch:
Lehrbuch und Atlas der Anatomie des Menschen
Georg Thieme Verlag Stuttgart 19. Auflage (1955)

90) Rein, H. und M. Schneider:
Physiologie des Menschen
Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg
13./14. Auflage (1960)

91) Riis, V.:
Cystografi pa et 15 maneders barn med kronisk pyuri
Ugeskr. Loeg. 91, (1929) 612

92) Sampson, J.A.:
Ascending renal infection with special reference to the reflux of urine from the bladder into the ureters as an etiological factor in its causation and maintenance
Johns. Hopk. Hosp. Bull. 14, (1903) 334 - 350

93) Sargent, J.C.:
Bilateral uretero-nephrosis associated with congenital gaping ureteral orifices
J. Urol. 16, (1926) 23 - 36

94) Sargent, J.W.:
Bilateral ureteral reflux observed in a patient over a 23 year period: case report
J. Urol. 91, (1964) 650 - 651

95) Satani, Y.:
Histologic study of the ureter
J. Urol. 3, (1919) 247

96) Schneider, W.:
The musculature of the upper urinary tract
Z. Anat. Entwickl. Gesch. 109, (1939) 187 - 196

97) Scott, J.E.S.:
An experimental investigation into the effects of

prolonged vesico-ureteric reflux
Brit. J. Urol. 36, (1964) 391 - 398

98) Semblinow in N.R. Zinner, E.A. Foster, B.H. Spalding, A.J. Paquin JR:
Experimental vesico-ureteral reflux: I. Comparison of three cystographic techniques
J. Urol. 90, (1963) 405 - 420

99) Sommer, J.L.:
Experimental pyelonephritis in the rat with observations on ureteral reflux
J. Urol. 86, (1961) 375 - 381

100) Stansfeld, J.M. und K.M. Smith:
The double micturition test and vesico-ureteric reflux
Brit. J. Urol. 34, (1962) 280 - 282

101) Stein, J. und S.R. Weinberg:
A histologic study of the normal and dilated ureter
J. Urol. 87, (1962) 33 - 38

102) Stephens, F.D. in J.M. Stansfeld, K.M. Smith:
The double micturition test and vesico-ureteric reflux
Brit. J. Urol. 34, (1962) 280 - 282

103) Stephens, F.D. und D. Lenaghan:
The anatomical basis and dynamics of vesicoureteral reflux
J. Urol. 87, (1962) 669 - 680

104) Stewart, C.M.:
In "Panel on ureteral reflux in children"
J. Urol. 85, (1961) 119 - 144

105) Susset, J.G. und H. Rabinovitch, K.J. Mackinnon:
Parameters of micturation: A clinical study
J. Urol. 94, (1965) 113 - 121

106) Talbot, H.S. und R.C. Bunts:
Late renal changes in paraplegia: hydronephrosis due to vesicoureteral reflux
J. Urol. 61, (1949) 870 - 880

107) Tanagho, E.A. und R.C.B. Pugh:
The anatomy and function of the ureterovesical junction
Brit. J. Urol. 35, (1963) 151 - 164

108) Tanagho, E.A. und J.A. Hutch:
Primary reflux
J. Urol. 93, (1965) 158 - 164

109) Tanagho, E.A. und J.A. Hutch, F.H. Meyers, O.N. Rambo JR.:
Primary vesicoureteral reflux: experimental studies of its etiology
J. Urol. 93, (1965) 165 - 176

110) Tobenkin, M.I.:
Hereditary vesico-ureteral reflux
Sth. med. J. 57, (1964) 139 - 147

111) Torbey, K. und W.F. Leadbetter:
Innervation of the bladder and lower ureter: studies on pelvic nerve section and stimulation in the dog
J. Urol. 90, (1963) 395 - 404

112) Uhlenhuth, E. und W.T. de Hunter JR., W.E. Loechel:
Problems in the anatomy of the pelvis
J.B. Lippincott and Co. Philadelphia (1953)

113) Waldeyer, W. in M.B. Wesson:
Anatomical, embryological and physiological studies of trigone and neck of bladder
J. Urol. 4, (1920) 279 - 306

114) Webster, E.W. in W.H. Hendren:
Vesicoureteral reflux and pyelonephritis in childhood

Postgrad. Med. 37, (1965) 529 - 538

115) Wesson, M.B.:
Anatomical, embryological and physiological studies of trigone and neck of bladder
J. Urol. 4, (1920) 279 - 306

116) Wharton, L.R.:
The innervation of the ureter
J. Urol. 28, (1933) 639 - 672

117) Williams, D.I.:
Vesico-ureteric reflux
Postgrad. Med. J. 38, (1962) 520 - 527

118) Williams, D.I. und H.B. Eckstein:
Surgical treatment of reflux in children
Brit. J. Urol. 37, (1965) 13 - 24

119) Winter, C.C.:
A new test for vesicoureteral reflux: an external technique using radioisotopes
J. Urol. 81, (1959) 105 - 111

120) Witherington, R.:
Experimental study on role of intravesical ureter in vesicoureteral regurgitation
J. Urol. 89, (1963) 176 - 179

121) Woodburne, R.T.:
Structure and function of the urinary bladder
J. Urol. 84, (1960) 79 - 85

122) Woodburne, R.T.:
Anatomy of the ureterovesical junction
J. Urol. 92, (1964) 431 - 435

Nachtrag zum Kapitel Therapie

Durch elektrische Reizung können die beim Reflux vorliegenden anatomischen und funktionellen Veränderungen der Harnwege wiederhergestellt werden. So implantierten die aufgeführten Autoren die Elektroden eines in der Kleidertasche des Patienten angebrachten Schrittmachers in die Nierenkapsel und den oberen Ureterabschnitt. Reizdauer und Reizstärke konnten beliebig variiert werden. Bei 2 Kindern (13 Monate und 2 Jahre alt) waren die Harnwege nach etwa 3 monatiger Reizung morphologisch und funktionell wiederhergestellt. Spätergebnisse sind nicht bekannt. Bei einem 11 Jahre alten Kind mit jahrelangem bilateralen Reflux, starker Ureterdilatation und Druckausgleich zwischen Blase und Ureter bei der Miktion konnten zwar peristaltische Ureterkontraktionen erzielt werden, aber keine Besserung des Refluxes. Die Autoren glauben, daß durch den jahrelang bestehenden Reflux der Ureter erschöpft sei.

W. F. Melick, A. E. Brodeur, F. Herbig, J. J. Naryka:
Use of a ureteral pacemaker in the treatment of ureteral reflux
J. Urol. 95, (1966) 184 - 196

Mein Dank gilt besonders Herrn Prof. Dr. med.
A. Sigel für die Überlassung der Arbeit und
seine wertvolle Unterstützung.

L e b e n s l a u f

Am 16.3.1940 wurde ich als Sohn des städtischen Angestellten Karl Widmann und seiner Ehefrau Theresia geb. Sonnenmoser zu Ravensburg geboren.

Ab Herbst 1946 besuchte ich 4 Jahre lang die Volksschule in meiner Heimatstadt Ravensburg und wechselte 1950 zum dortigen Neuen Gymnasium über. Nach dem Abschluß der 4. Klasse trat ich im Frühjahr 1954 in die Höhere Handelsschule ein, und bestand nach 2 Jahren die Handelsschulprüfung der mittleren Reife. Am 1.5.1956 trat ich als Bundesbahnassistentenanwärter in den Dienst der Deutschen Bundesbahn und bat zum 31.8.1957 um die Entlassung. Daraufhin wechselte ich erneut zum Neuen Gymnasium über und bestand im Frühjahr 1961 das Abitur.

Im Sommersemester 1961 begann ich das Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg; bestand im Frühjahr 1962 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Sommer 1963 die ärztliche Vorprüfung. Die ersten beiden klinischen Semester verbrachte ich in Wien, kehrte im Herbst 1964 nach Erlangen zurück und beendete das Medizinstudium im Frühjahr 1967 mit dem medizinischen Staatsexamen.

Offsetdruck - Fotodruck
Josef Hogl
8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz,) Tel 22990

Offsetdruck - Fotodruck

– J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Telefon 22990 –